24. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY

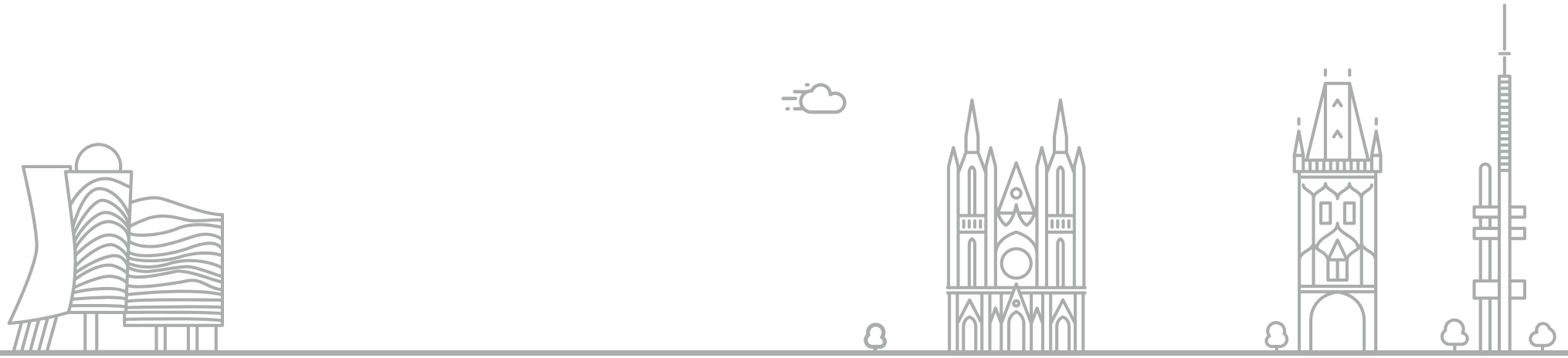
Hematologie 2024

KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z ČESKÉ A SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE

17.–19. 1. 2024

Clarion Congress Hotel Prague
(Freyova 33, Praha 9 – Vysočany)

PROGRAM KONFERENCE A SBORNÍK ABSTRAKTŮ



OBSAH

ÚVODNÍ SLOVO . . . 3
POŘADATEL . . . 4
SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU . . . 6
PODROBNÝ PROGRAM KONFERENCE . . . 9
- LÉKAŘSKÝ PROGRAM . . . 10
  - STŘEDA 17. 1. 2024 . . . 10
  - ČTVRTEK 18. 1. 2024 . . . 12
  - PÁTEK 19. 1. 2024 . . . 21
- OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM . . . 23
  - ČTVRTEK 18. 1. 2024 . . . 24
  - PÁTEK 19. 1. 2024 . . . 25

SATELITNÍ SYMPOZIA . . . 26
SBORNÍK ABSTRAKTŮ . . . 35
ABECEDNÍ REJSTŘÍK AUTORŮ . . . 169
VŠEOBECNÉ INFORMACE . . . 173
PLÁN PROSTOR A VÝSTAVY . . . 178
PŘEHLED PARTNERŮ A VYSTAVOVATELŮ . . . 179

OFICIÁLNÍ KONGRESOVÁ APLIKACE

Download on the App Store
GET IT ON Google Play

ÚVODNÍ SLOVO

Vážené kolegyně, vážení kolegové!

Zdravíme všechny, kteří se účastní meetingu Hematologie 2024. Jedním z cílů je poskytnout přehled toho nového, co se událo v hematologii v roce 2023 včetně shrnutí poznatků ze sjezdu Americké hematologické společnosti, který se konal minulý měsíc. K tomu jsme pozvali významné zahraniční i české hematology. Dalším zásadním cílem je představit úspěchy české hematologie v roce 2023 tak, jak byly presentovány na vrcholných evropských i světových akcích oboru.

Všichni se v následujících třech dnech mohou přesvědčit, že česká hematologie je na mezinárodním poli úspěšná. Doufáme, že klinici se seznámí s pracemi experimentálních hematologů a ti zase ocení výsledky translačních a klinických studií, a to jak na přednáškách, tak i v posterové sekci. Tu jsme pro letošní rok vylepšili několika inovacemi a jsme zvědavi na vaše hodnocení. Stejně tak doufáme, že kromě přednáškových sekcí a posterů navštívíte i specialisované workshopy Meet-the-Expert, jejichž témata sahají od vzácných chorob přes residuální nemoc, klinické otázky týkající se hemostázy až k umění psaní grantů. Jsme rádi, že se také velmi zajímavým způsobem rozšiřuje ošetřovatelská sekce a stala se nedílnou součástí setkání.

Věříme, že si užijete konferenci, která je mimořádná svou zajímavostí a aktuálností a umožňuje bezprostřední setkávání, výměnu informací a navazování další spolupráce

Marek Trněný
Předseda Programového výboru

Jan Trka
Předseda Vědeckého výboru

POŘADATEL

SPOLEK ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE ČLS JEP

pod záštitou:

České hematologické společnosti ČLS JEP

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

ve spolupráci s:

I. interní klinikou - klinikou hematologie VFN a 1. lékařské fakulty UK v Praze

Ústavem hematologie a krevní transfuze

Klinikou dětské hematologie a onkologie FN Motol a 2. lékařské fakulty UK v Praze

Hematologickou klinikou FN Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty UK v Praze

VÝBORY

PROGRAMOVÝ VÝBOR

→ předseda

Marek **Trněný**
1.LF UK a VFN Praha

→ členové

Anna **Jonášová**
1.LF UK a VFN Praha

Kamila **Polgárová**
1.LF UK a VFN Praha

Tomáš **Stopka**
1.LF UK a VFN Praha

Cyril **Šálek**
ÚHKT Praha

Jan **Zuna**
2.LF UK a FN Motol Praha

VĚDECKÝ VÝBOR

→ předseda

Jan **Trka**
2.LF UK a FN Motol Praha

→ členové

Meritxell **Alberich-Jorda**
UMG AV ČR Praha

Monika **Beličková**
ÚHKT Praha

Vladimír **Divoký**
UP Olomouc

Michael **Doubek**
LF MU a FN Brno

Jan **Frič**
ÚHKT Praha

Eva **Froňková**
2.LF UK a FN Motol Praha

Ondřej **Hrušák**
2.LF UK a FN Motol Praha

Tomáš **Jelínek**
LF OU FN Ostrava

Markéta **Kalinová**
3.LF UK a FNKV Praha

Magdalena **Klánová**
1.LF UK a VFN Praha

Pavel **Klener**
1.LF UK a VFN Praha

Kateřina **Machová Poláková**
ÚHKT Praha

Marek **Mráz**
LF MU Brno

Jan **Novák**
3.LF UK a FNKV Praha

Adam **Obr**
ÚHKT Praha

Aleš **Obr**
LF UP a FN Olomouc

Miroslav **Penka**
LF MU a FN Brno

Peter **Salaj**
ÚHKT Praha

Julia **Starková**
2.LF UK a FN Motol Praha

Jan **Starý**
2.LF UK a FN Motol Praha

Michal **Šimíček**
LF OU a FN Ostrava

Martin **Špaček**
1.LF UK a VFN Praha

Pavel **Žák**
LF UK a FN Hradec Králové

→ garanti ošetřovatelského programu

Darja **Hrabánková**
1.LF UK a VFN Praha

Lenka **Turková**
3.LF UK a FNKV Praha

Lucie **Vylitová**
ÚHKT Praha

Jitka **Wintnerová**
2.LF UK a FN Motol Praha

HODNOTITELÉ ABSTRAKTŮ

Meritxell Alberich-Jorda – UMG AV ČR Praha
Monika Beličková – ÚHKT Praha
Vladimír Divoký – UP Olomouc
Michael Doubek – LF MU a FN Brno
Jan Frič – ÚHKT Praha
Eva Froňková – 2.LF UK a FN Motol Praha
Ondřej Hrušák – 2.LF UK a FN Motol Praha
Tomáš Jelínek – LF OU FN Ostrava
Anna Jonášová – 1.LF UK a VFN Praha
Markéta Kalinová – 3.LF UK a FNKV Praha
Magdalena Klánová – 1.LF UK a VFN Praha
Pavel Klener – 1.LF UK a VFN Praha
Kateřina Machová Poláková - ÚHKT Praha
Heidi Móciková – 3.LF UK a FNKV Praha
Marek Mráz – LF MU Brno
Jan Novák – 3.LF UK a FNKV Praha
Adam Obr – ÚHKT Praha
Aleš Obr – LF UP a FN Olomouc
Miroslav Penka – LF MU a FN Brno
Kamila Polgárová – 1.LF UK a VFN Praha
Julia Starková – 2.LF UK a FN Motol Praha
Jan Starý – 2.LF UK a FN Motol Praha
Cyril Šálek – ÚHKT Praha
Martin Špaček – 1.LF UK a VFN Praha
Tomáš Stopka – 1.LF UK a VFN Praha
Jan Trka – 2.LF UK a FN Motol Praha
Marek Trněný – 1.LF UK a VFN Praha

Vědecký výbor konference děkuje všem, kteří se podíleli na hodnocení abstraktů.

ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ KONFERENCE

Meritis, s.r.o.
Obrovského 644
141 00 Praha 4
e-mail: phd2024@meritis.cz
tel.: 272 774 065
www.phd.cz

Alžběta Matějovská
organizace konference
tel.: 731 109 563
matejovska@meritis.cz

Dita Bílková
sponzoring, vystavovatelé
tel.: 739 571 536
bilkova@meritis.cz

Jitka Dobrevová
registrace, ubytování
tel.: 737 287 522
dobrevova@meritis.cz

SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU

STŘEDA 17. 1. 2024

	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
sály ZENIT/ NADIR	8:30–19:00 REGISTRACE			Uvítací občerstvení; 11:15–12:00 AbbVie	12:15–13:00 Roche	13:15–14:45 Blok I Edukační program Přednášková sdělení		15:00–16:30 Blok II Edukační program Přednášková sdělení	Přestávka na kávu	17:00–19:00 SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ EHA president Heřmanského přednáška Neuwirtova přednáška			19:30 Společenský večer (hotel Clarion, restaurace Veduta)
sály TYCHO/ KEPLER	8:30–19:00 REGISTRACE			11:15–12:00 Pfizer	12:15–13:00 Bristol Myers Squibb								

ČTVRTEK 18. 1. 2024

	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
sály ZENIT/ NADIR	7:30–19:00 REGISTRACE	8:30–9:15 Janssen-Cilag	9:30–10:30 Meet the expert workshop 1	Přestávka na kávu; 11:00–12:30 Blok III Edukační program Přednášková sdělení	Oběd	13:45–14:30 Novartis	14:45–16:20 Blok IV Edukační program zahraniční hosté *(blok v AJ)*	Přestávka na kávu; 16:45–18:15 Blok V Edukační program Přednášková sdělení			18:15 Posterová sekce - prezentace (sál Meridian)	19:00 Pokračování diskuse, večeře (sál Meridian + foyer)	
sály TYCHO/ KEPLER	7:30–19:00 REGISTRACE	8:30–9:15 AstraZeneca	9:30–10:30 Meet the expert workshop 2	11:00–12:30 **Ošetřovatelský program I**		13:45–15:30 **Ošetřovatelský program II**							
sály LEO/ VIRGO	7:30–8:15 Amgen		9:30–10:30 Meet the expert workshop 3 *(blok v AJ)*			13:30–14:30 Gilead							

SCHÉMA ODBORNÉHO PROGRAMU

PÁTEK 19. 1. 2024

8:00 | 9:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 16:00 | 17:00 | 18:00 | 19:00 | 20:00

sály ZENIT/ NADIR

- 8:00 – 13:30 REGISTRACE
- 9:30 – 10:15 AstraZeneca
- Přestávka na kávu
- 10:30 – 11:30 Meet the expert workshop 4
- Přestávka na kávu
- 12:00 – 13:30 **Blok VI** Edukační program Výběr z publikací

sály TYCHO/ KEPLER

- 8:00 – 13:30 REGISTRACE
- 9:00 – 10:30 **Ošetřovatelský program III** workshop
- Přestávka na kávu
- 11:00 – 13:00 **Ošetřovatelský program IV**

sály LEO/ VIRGO

- 8:00 – 13:30 REGISTRACE
- 8:30 – 9:15 Swixx Biopharma
- 9:30 – 10:15 Swixx Biopharma
- Přestávka na kávu
- 10:30 – 11:30 Meet the expert workshop 5 *(blok v AJ)*
- Přestávka na kávu

sály AQUARIUS/ TAURUS

- 8:00 – 13:30 REGISTRACE
- 10:30 – 11:30 Meet the expert workshop 6 *(blok v AJ)*

13:30 ZAKONČENÍ KONFERENCE, OBĚD

Legenda:

- EDUKAČNÍ PROGRAM PŘEDNÁŠKY E01 – E13
- PŘEDNÁŠKOVÁ SDĚLENÍ PŘEDNÁŠKY O01 – O12
- VÝBĚR Z PUBLIKACÍ
- MEET THE EXPERT WORKSHOP 1 – 6
- OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM
- SATELITNÍ SYMPOZIA

Schůze výborů a jednání na základě osobního pozvání

STŘEDA 17. 1. 2024

→ SALÓNEK STELLA (3. PATRO, vedle registrace)

09:00 - 11:00
Schůze výboru České hematologické společnosti ČLS JEP

FIREMNÍ ADVISORY BOARDY:

středa 17. 1. 2024 - Swixx Biopharma s.r.o. (salónek Aquarius)
pátek 19. 1. 2024 - AbbVie s.r.o. (salónek Stella)

ČTVRTEK 18. 1. 2024

→ SALÓNEK ZODIAC (2. PATRO)

7:30 - 8:15
Zasedání HEMATOLOGIE-online.cz

→ SALÓNEK STELLA (3. PATRO, vedle registrace)

12:30 - 13:30
Schůze výboru Transplantační sekce ČHS ČLS JEP

→ SALÓNEK AQUARIUS (3. PATRO)

12:30 - 13:30
Zasedání redakční rady časopisu Transfuze a Hematologie *Dnes*

PÁTEK 19. 1. 2024

→ SALÓNEK STELLA (3. PATRO, vedle registrace)

7:30 - 8:30
Schůze výboru České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP



PODROBNÝ PROGRAM KONFERENCE

STŘEDA 17. 1. 2024

11:15 - 12:00 Satelitní sympozia

AbbVie s.r.o. (sály Zenit/Nadir)

Pfizer, spol. s r.o. (sály Tycho/Kepler)

12:15 - 13:00 Satelitní sympozia

Roche s.r.o. (sály Zenit/Nadir)

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. (sály Tycho/Kepler)

→ SÁLY ZENIT + NADIR

13:15 - 14:45

Odborný program – Blok I

Předsedající: Mócziková H. (Praha), Obr A. (Olomouc), Sýkorová A. (Hradec Králové)

13:15 – 13:20

Představení posterů: Stopka T. (Praha)

13:20 – 13:43

E01 **Co nového přinesl kongres ASH 2023 v oblasti NHL?**

Trněný M. (Praha)

13:43 – 13:58

O01 ASH 2023

Single Cell RNA Sequencing Enables Identification of Mantle Cell Lymphoma Subclones with Drug-Resistant Profiles Already at Diagnosis and May be Used for Therapy Prognostication and Personalization

Kazantsev D. (Praha) a spol.

13:58 – 14:13

O02 ASH 2023

Risk of central nervous system vs systemic relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: What should we focus on?

Zikmundová M. (Praha) a spol.

14:13 – 14:28

O03 ASH 2023

Epcoritamab SC + R-mini-CHOP Leads to High Complete Metabolic Response Rates in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Ineligible for Full-Dose R-CHOP: First Disclosure from Arm 8 of the EPCORE NHL 2 Trial

Belada D. (Hradec Králové) a spol.

14:28 – 14:45

E02 **Jaké jsou výzvy v léčbě Hodgkinova lymfomu na prahu roku 2024**

Janíková A. (Brno)

14:45 – 15:00 Přestávka

15:00 - 16:30

Odborný program – Blok II

Předsedající: Beličková M. (Praha), Machová Poláková K. (Praha), Šimíček M. (Ostrava)

15:00 – 15:05

Představení posterů: Stopka T. (Praha)

15:05 – 15:25

E03 **Mnohočetný myelom – jsme součástí přelomové dekády**

Minařík J. (Olomouc)

středa 17. 1. 2024

15:25 – 15:40

O04 ASH 2023
Asciminib (ASC) Add-On to Imatinib (IMA) Demonstrates Sustained High Rates of Ongoing Therapy and Deep Molecular Responses (DMRs) With Prolonged Follow-Up in the ASC4MORE Study
Mayer J. (Brno) a spol.

15:40 – 15:55

O05 EHA 2023
Combinatory therapy of asciminib and ponatinib was effective in treatment of CDX model of blast phase CML
Čuřík N. (Praha) a spol.

15:55 – 16:10

O06 EHA 2023
Multiomics profiling of extramedullary multiple myeloma tumors and their microenvironment
Žihala D. (Ostrava) a spol.

16:10 – 16:30

E04 **Myelodysplastický syndrom/neoplazie - co přinesl rok 2023 a novinky z ASH meetingu**
Jonášová A. (Praha)

16:30 - 17:00 **Přestávka na kávu**

17:00 – 19:00

SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ KONFERENCE

Předsedající: Hrabánková D. (Praha), Gumulec J. (Ostrava), Šrámková L. (Praha), Trka J. (Praha), Trněný M. (Praha), Žák P. (Hradec Králové)

17:00 – 17:30

Zahájení konference

17:30 – 18:00

SPECIÁLNÍ PŘEDNÁŠKA
EHA president: Almeida A. (Lisboa; Portugal):
UPDATES ON DIAGNOSIS OF MYELODYSPLASTIC/ MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

18:00 – 18:30

HEŘMANSKÉHO PŘEDNÁŠKA
Hochhaus A. (Jena; Germany):
EVOLUTION OF THE MANAGEMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

18:30 – 19:00

NEUWIRTOVA PŘEDNÁŠKA
Ganz T. (Los Angeles; USA):
IRON HOMEOSTASIS AND ITS DISORDERS, FROM ANEMIA TO HEMOCHROMATOSIS

19:30 **Společenský večer (restaurace Veduta, 2. patro)**

ČTVRTEK 18. 1. 2024

7:30 - 8:15 Satelitní sympozium

Amgen s.r.o. (sály Leo/Virgo)

8:30 - 9:15 Satelitní sympozia

Janssen-Cilag s.r.o. (sály Zenit/Nadir)

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. (sály Tycho/Kepler)

9:30 – 10:30

→ SÁLY ZENIT + NADIR

Meet the expert workshop 1:
Život ohrožující krvácení

Salaj P. (Praha) & Pařízek A. (Praha), Durila M. (Praha)

9:30 – 10:30

→ SÁLY TYCHO + KEPLER

Meet the expert workshop 2:
Funkční ověřování vzácných poruch - postupy, modely, racionální přístup

Škvárová Kramarzová K. (Praha) & Horváthová M. (Olomouc), Vlková M. (Brno)

9:30 – 10:30

→ SÁLY LEO + VIRGO *(BLOK V AJ)*

Meet the expert workshop 3:
MRD u lymfoidních malignit

Froňková E. (Praha) & Shadman M. (Seattle; USA), Jelínek T. (Ostrava), Klener P. (Praha)

10:30 – 11:00 **Přestávka na kávu**

čtvrtek 18. 1. 2024

11:00 – 12:30

→ **SÁLY ZENIT + NADIR**

Odborný program – Blok III

Předsedající: Doubek M. (Brno), Penka M. (Brno), Vydra J. (Praha)

11:00 – 11:05
Představení posterů: Starková J. (Praha)

11:05 – 11:25
E05 **Trombóza - ASH 2023**
Gumulec J. (Ostrava)

11:25 – 11:40
O07 ASH 2023
Spolehlivá detekce klinicky významných variant v genu TP53 s alelickou četností pod 10%: Mezinárodní studie Evropské výzkumné iniciativy pro CLL (ERIC)
Pavlová Š. (Brno) a spol.

11:40 – 11:55
O08 EHA 2023
FOXO1-RICTOR AXIS induces adaptive increase in akt activity during BCR inhibitor therapy in CLL: implications for combination therapy
Ondrišová L. (Brno) a spol. – OCENĚNÉ SDĚLENÍ MLADÝCH HEMATOLOGŮ

11:55 – 12:10
O09 EHA 2023
Impaired HSC fitness and accelerated leukemogenesis in a mouse model of chronic inflammation
Grusanovič S. (Praha) a spol. – OCENĚNÉ SDĚLENÍ MLADÝCH HEMATOLOGŮ

12:10 – 12:30
E06 **Diagnostika a léčba hemofagocytující lymfohistiocytózy**
Starý J. (Praha)

12:30 – 13:45 **Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)**

13:30 - 14:30 Satelitní sympozia
Novartis s.r.o. (sály Zenit/Nadir, 13:45-14:30)
Gilead Sciences s.r.o. (sály Leo/Virgo, 13:30-14:30)

14:45 – 16:20

Odborný program – Blok IV *(blok v AJ)*

Předsedající: Divoký V. (Olomouc), Stopka T. (Praha), Špaček M. (Praha)

14:45 – 15:15
E07 **Mastocytosis and hypereosinophilic syndrome**
Hermine O. (Paris; France)

15:15 – 15:45
E08 **Chronic lymphocytic leukemia**
Shadman M. (Seattle; USA)

15:45 – 16:15
E09 **Clonal hematopoiesis**
Shlush L. (Rehovot; Israel)

16:20 – 16:45 **Přestávka na kávu**

čtvrtek 18. 1. 2024

16:45 – 18:15

Odborný program – Blok V

Předsedající: Hrušák O. (Praha), Šálek C. (Praha), Šrámková L. (Praha)

16:45 – 16:50

Představení posterů: Starková J. (Praha)

16:50 – 17:10

E10 **AML ve světle ASH 2023**
Jindra P. (Plzeň)

17:10 – 17:25

O10 ASH 2023
Distinct Cellular, Transcriptional, and Mechanistic Properties Determine HSC Fate During Emergency Granulopoiesis
Vaníčková K. (Praha) a spol.

17:25 – 17:40

O11 ASH 2023
Independent Prognostic Value of DNA-based Minimal Residual Disease Assessment in Unselected Populationbased Cohort of Pediatric Acute Myeloid Leukemia
Trka J. (Praha) a spol.

17:40 – 17:55

O12 **Non-virally Produced CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cells with Enhanced Tscm-like Immunophenotype for Therapy of Refractory B-cell Malignancies**
Otáhal P. (Praha) a spol.

17:55 – 18:15

E11 **T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem – novinky v terapii lymfomů**
Polgárová K. (Praha)

18:15 - 19:00 **Posterová sekce - prezentace** (sál Meridian)

19:00 **Pokračování diskuze nad postery, večeře**
(sál Meridian + foyer)

POSTEROVÁ SEKCE

Moderovaná diskuse:

čtvrtek 18. 1. 2024 od 18:15 do 19:00 hodin, sál Meridian

Nemaligní hematologie (Postery P01 - P04)

Diskusi řídí: Volejníková J. (Olomouc), Živný J. (Praha)

P01

Chronic inflammation promotes extramedullary hematopoiesis via upregulation of matrix methalloproteinase 9 EHA 2023
Kuzmina M. (Praha) a spol.

P02

Metabolomic profiling confirms the key role of oxidative stress in the pathophysiology of Diamond-Blackfan anemia ASH 2023
Jahoda O. (Olomouc) a spol.

P03

Management chirurgických výkonů u pacientů s dědičným deficitem FVII – 15letá praxe ve Fakultní nemocnici Ostrava ISTH 2023
Hrdličková R. (Ostrava) a spol.

P04

Uncovering the origins of embryonic hematopoiesis
Šímová M. (Vestec) a spol.

Myeloproliferace (Postery P05- P08)

Diskusi řídí: Čuřík N. (Praha), Žáčková D. (Brno)

P05

Somatic Mutations in Cancer-related Genes Were Observed More Frequently in AYA CML Patients Compared to Elderly at Diagnosis, Whereas the Frequency Was Markedly Higher in Elderly Patients During TKI Treatment ASH 2023
Křížková J. (Praha) a spol.

P06

Expression and interactions of antiapoptotic proteins were associated with sensitivity of TKI resistant CML clones to BH3-mimetics 25th Annual John Goldman Conference on CML
Burda P. (Praha) a spol.

P07

Analysis of factors influencing the decision to stop TKI treatment in CML patients in deep molecular response EHA 2023
Semerád L. (Brno) a spol.

P08

Real world population-based data from nationwide registry support the existence of accelerated phase in newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) patients even in tyrosine kinase inhibitors (TKIs) era ASH 2023
Horňák T. (Brno) a spol.

Mnohočetný myelom (Postery P09 - P14)

Diskusi řídí: Sedlák F. (Praha), Žihala D. (Ostrava)

P09

Real-World Outcomes of 2149 Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients EHA 2023
Popková T. (Ostrava) a spol.

P10

Výsledky léčby nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií na Klinice hematoonkologie FN Ostrava v letech 2013-2022
Kaščák M. (Ostrava) a spol.

P11

Real-world evidence on prognostic value of minimal residual disease in multiple myeloma: Czech experience IMS 2023
Muroňová L. (Ostrava) a spol.

P12

Newly detected TP53 gene deletion in repeatedly examined patients with multiple myeloma (MM) 14th European Cytogenomics Conference
Pavlištová L. (Praha) a spol.

P13

Srovnání tripletů s lenalidomidem (DRD, KRD a IRD) u relabovaného a refrakterního mnohočetného myelomu v reálné klinické praxi
Minařík J. (Olomouc) a spol. ASH 2023

P14

Molekulárně cytogenetická analýza nádorového genomu pacientů s mnohočetným myelomem zaměřená na vyšetření přestaveb genů IGL, IGK a MYC.
Bryjová L. (Brno) a spol.

Lymfomy I (Postery P15 - P20)

Diskusi řídí: Ďuraš J. (Ostrava), Hanáčková V. (Olomouc)

P15

Progression of Disease within 2 Years Predicts Poor Survival in Patients with Classic Hodgkin Lymphoma ASH 2023
Kredátusová A. (Olomouc) a spol.

P17

Biomarker Driven Strategies for Targeted Elimination of Hypoxia Adapted Lymphoma Cells ASH 2023
Klener P. (Praha) a spol.

P18

Do the control cohorts of phase III randomized trials reflect the real-world results of DLBCL patients? ASH 2023
Vodička P. (Praha) a spol.

P19

DLBCL patients' journey: from symptoms to diagnosis ASH 2023
Vodička P. (Praha) a spol.

P20

Diagnosis to treatment interval is the most significant prognostic factor compared to symptoms to treatment as well as to contact to treatment intervals in DLBCL patients ASH 2023

Vodička P. (Praha) a spol.

Lymfomy II (Postery P21 - P25)

Diskusi řídí: Havránek O. (Praha), Zikmundová M. (Praha)

P21

Celotělové MR vyšetření ve stagingu u pacientů s difúzním velkobuněčným B lymfomem

Lambert L. (Praha) a spol.

P22

The Outcome of DLBCL Patients with Testicular Involvement - Real World Data ASH 2023

Mociková H. (Praha) a spol.

P23

Potransplantační lymfoproliferace u dětských pacientů po transplantaci solidních orgánů - přes 20 let zkušeností ve FN Motol The 13th Biennial Childhood Leukemia and Lymphoma Symposium

Racková M. (Praha) a spol.

P24

Microbiota diversity in patients with diffuse large B-cell lymphoma and immune-privileged sites lymphoma ICML 2023

Dlouhá L. (Praha) a spol.

P25

Genomic aberrations detected in circulating tumor DNA from cerebrospinal fluid and plasma of patients with primary and secondary CNS lymphomas with negative flowcytometry ICML 2023

Marečková A. (Brno) a spol.

Chronická lymfocytární leukemie (Postery P26 - P29)

Diskusi řídí: Mráz M. (Brno), Šimkovič M. (Hradec Králové)

P26

The interplay between BcR signaling and p53 pathway upon DNA damage in primary CLL cells iwCLL 2023

Pešová M. (Brno) a spol.

P27

Abstract Title:Unveiling the Spectrum of Genetic Alterations in Relapsed/Refractory CLL Patients on Targeted Inhibitors: A Prospective Unicentric Study iwCLL 2023

Écsiová D. (Hradec Králové) a spol.

P28

Real-world Effectiveness and Safety of Tixagevimab/Cilgavimab Lower Dosage Regimen in Pre-Exposure Prophylaxis in Patients Undergoing Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia iwCLL 2023

Šimkovič M. (Hradec Králové) a spol.

P29

Cytogenetický screening pacientů s chronickou lymfocytární leukémií léčených inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy

Ondroušková E. (Brno) a spol.

Myelodysplastický syndrom I (Postery P30 - P33)

Diskusi řídí: Zemanová Z. (Praha), Rohoň P. (Brno)

P30

MUTATIONS OF SF3B1 GENE AND ITS SIGNIFICANCE ON PATIENTS WITH MYELODYSPASTIC SYNDROMES (MDS) MDS 2023 Marseille

Zemanová Z. (Praha) a spol.

P31

Molecular Mechanisms Underlying Abnormal Activation of T Cells in Idiopathic Aplastic Anemia and Hypoplastic Myelodysplastic Neoplasms ASH 2023

Lenertová Z. (Praha)

P32

THE KEAP1-NRF2 REDOX PATHWAY IS OF CENTRAL IMPORTANCE DURING 5-AZACYTIDINE THERAPY AND THE DEVELOPMENT OF RESISTANCE VIA A SPECIFIC SET OF PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATIONS EHA 2023

Pimková K. (Vestec) a spol.

P33

DIFFERENT MUTATIONS IN SF3B1 GENE HAVE SPECIFIC TRANSCRIPTOMIC CHARACTERISICS IN MYELODYSPLASTIC NEOPLASMS ASH 2023

Trsová I. (Praha) a spol.

Myelodysplastický syndrom II (Postery P34 - P37)

Diskusi řídí: Čermák J. (Praha), Minařík L´. (Praha)

P34

Accelerated Progression in Lower-Risk Myelodysplastic Neoplasms: Attenuated Cell Cycle, DNA Damage Response, and Augmented Oncogenic Transcriptome Signatures

Kaisrlíková M. (Praha) a spol.

P35

The role of clonal hematopoiesis variants in the development of myeloid neoplasms post cytotoxic therapy – case series EHA Scientific Meeting on MDS/MPN/AML

Bohúnová M. (Brno) a spol.

P36

SINGLE-CENTER EXPERIENCE WITH LUSPATERCEPT THERAPY IN LOW-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME (LR-MDS) PATIENTS WITH TRANSFUSION DEPENDENCE REFRACTORY TO ERYTHROPOIETIN THERAPY MDS 2023 Marseille

Jonášová A. (Praha) a spol.

P37

SALVAGE VENETOCLAX COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH AML TRANSFORMATION AFTER AZACITIDINE THERAPY FAILURE FOR HIGH-RISK MDS – SINGLE-CENTER EXPERIENCE. MDS 2023 Marseille

Minařík Ľ. (Praha) a spol.

Akutní lymfoblastová leukemie (Postery P38 - P43)

Diskusi řídí: Folber F. (Brno), Kužílková D. (Praha)

P38

Distinct Pattern of ABL1 Genomic Breakpoints in Chronic Myeloid Leukemia and BCR::ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of 884 Patients with minor and Major BCR::ABL1 Fusion ASH 2023

Zuna J. (Praha) a spol.

P39

L-ASPARAGINASE BY-PRODUCT GLUTAMATE IMPEDES THE EFFECT OF CHEMOTHERAPY BY AUGMENTING GLUTATHIONE BIOSYNTHESIS EHA 2023

Hložková K. (Praha) a spol.

P40

ULTIMATE CLARIFICATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ASPARAGINE SYNTHETASE ACTIVITY AND SENSITIVITY OF LEUKEMIA TO L-ASPARAGINASE EHA 2023

Hložková K. (Praha) a spol.

P41

Alterace IKZF1 mají negativní vliv na dosažení časné molekulární odpovědi a celkové přežití u dospělých pacientů s BCP-ALL léčených podle protokolu GMALL 07/2003 EHA 2023

Polívková V. (Praha) a spol.

P42

Therapy of adult patients with acute lymphoblastic leukemia based on pediatric-inspired protocols in the Czech Republic in 2007–2020 EHA 2023

Šálek C. (Praha) a spol.

P43

První zkušenosti s využitím metody digitální MLPA u dospělých pacientů s B-prekurzorovou akutní lymfoblastovou leukemií

Vrzalová Z. (Brno) a spol.

Akutní myeloidní leukemie (Postery P44 - P48)

Diskusi řídí: Lysák D. (Plzeň), Válka J. (Praha)

P44

ALDH1A as a therapeutic target in Acute Myeloid Leukemia EHA 2023

Shaikh M. (Praha) a spol.

P45

Single-cell analysis reveals gene expression heterogeneity in stemness marker CD99 in AML patients before and after induction therapy ESH AML 2023

Gmucová H. (Plzeň) a spol.

P46

Hematological disorders in patients with constitutional chromosomal abnormality 14th EUROPEAN CYTOGENOMICS CONFERENCE

Valeriánová M. (Praha) a spol.

P47

NK cells as supportive treatment in different lines of AML therapy ESH AML 2023

Szabová J. (Praha) a spol.

P48

BAALC and XAGE1 are alternative markers of measurable residual disease in acute myeloid leukemia patients ESH AML 2023

Cerovská E. (Praha) a spol.

Buněčná terapie a transplantace (Postery P49 - P54)

Diskusi řídí: Mihályová J. (Ostrava), Šrámek J. (Plzeň)

P49

Characterization of Infectious Complications During the Expected Duration of Cytokine Release Syndrome (CRS) in Patients Receiving CAR T Cell Therapy – Are we Over-Treating with Anti-Microbials? Tandem Meetings

Mihályová J. (Ostrava) a spol.

P50

Trends in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation over the past 21 years – a single centre analysis EBMT 2023

Jindra P. (Plzeň) a spol.

P51

UTILIZATION OF NK CELLS IN PREVENTION OF RELAPSE AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION – CLINICAL STUDY PHASE IB/II EBMT 2023

Šrámek J. (Plzeň) a spol.

P52

AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATIONS (ASCT) IN YEARS 1993-2022 – 1 CENTRE EXPERIENCE OF EBMT REPORTS PROCESSING EBMT 2023

Trnková M. (Praha) a spol.

P53

Software algorithm for HLA-loss relapse detection using NGS data from HLA genotyping

Vraná M. (Praha) a spol.

P54

Audit system during COVID-19 pandemic – remote auditing as a challenge for both pages? EBMT 2023

Steinerová K. (Plzeň) a spol.

PÁTEK 19. 1. 2024

8:30 - 9:15 Satelitní sympozium

Swixx Biopharma s.r.o. (sály Leo/Virgo)

9:30 - 10:15 Satelitní sympozia

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. (sály Zenit/Nadir)

Swixx Biopharma s.r.o. (sály Leo/Virgo)

10:30 – 11:30

→ SÁLY ZENIT + NADIR

Meet the expert workshop 4:
Konzultační hematologie

Dulíček P. (Hradec Králové) & Gumulec J. (Ostrava)

10:30 – 11:30

→ SÁLY LEO + VIRGO *(BLOK V AJ)*

Meet the expert workshop 5:
Vzácné choroby

Kozák T. (Praha) & Hermine O. (Paris, France) & Starý J. (Praha)

10:30 – 11:30

→ SÁLY AQUARIUS + TAURUS *(BLOK V AJ)*

Meet the expert workshop 6:
Tips and tricks in Grant writing

Alberich-Jorda M. (Praha) & Mráz M. (Brno)

11:30 – 12:00 **Přestávka na kávu**

pátek 19. 1. 2024

12:00 – 13:30

→ **SÁLY ZENIT + NADIR**

Odborný program – Blok VI

Předsedající: Čermák J. (Praha), Hájek R. (Ostrava), Zuna J. (Praha)

12:00 – 12:20

E12 **Autoimunitní hemolytické anémie**
Červinek L. (Brno)

Výběr z nejlepších publikací českých autorů v roce 2023

12:20 – 12:35

BP01 **More Than 2% of Circulating Tumor Plasma Cells Defines Plasma Cell Leukemia-Like Multiple Myeloma** JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
Jelínek T. (Ostrava)

12:35 – 12:50

BP02 **NGS better discriminates true MRD positivity for the risk stratification of childhood ALL treated on an MRD-based protocol** BLOOD
Svatoň M. (Praha)

12:50 – 13:05

BP03 **Discovery of Potent and Exquisitely Selective Inhibitors of Kinase CK1 with Tunable Isoform Selectivity** ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION
Janovská P. (Brno)

13:05 – 13:25

E13 **AIHA a Evans syndrom v dětském věku - současný pohled na diagnostiku a léčbu**
Suková M. (Praha)

13:25 – 13:30

Diskuse

13:30 **ZAKONČENÍ KONFERENCE**
Trka J. (Praha), Trněný M. (Praha)

Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)

SAVE THE DATE!
Srdečně Vás zveme
na 25. pražské hematologické dny – HEMATOLOGIE 2025
Termín: 22. - 24. 1. 2025

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM

ČTVRTEK 18. 1. 2024

11:00 - 12:30

→ SÁLY TYCHO + KEPLER

Ošetřovatelský program I - Nutriční péče v hematoonkologii

Předsedající: Andrášková V. (Brno), Baliková M. (Praha)

11:00 – 11:20

ES01 **Nejčastější nutriční problémy pacientů po transplantaci krvetvorných buněk**
Příhodová M. (Brno)

11:20 – 11:40

ES02 **Nutriční péče u dětí podle druhu léčby**
Baliková M. (Praha)

11:40 – 12:00

ES03 **Modifikace neutropenické diety ve FN Brno**
Hložánková J. (Brno)

12:00 – 12:20

ES04 **Stravování sterilní a polosterilní – možnosti a význam v léčbě**
Baliková M. (Praha)

12:20 – 12:30

Diskuse

12:30 – 13:45 **Oběd (hotelová restaurace Veduta, 2. patro)**

13:45 – 15:30

Ošetřovatelský program II - Bezpečná péče zaměřená na měkké cíle

Předsedající: Mlatečková L. (Praha), Turková L. (Praha)

13:45 – 14:30

ES05 **Krizová připravenost ve VFN – reakce na ozbrojeného útočníka**
Mlatečková L. a kol. (Praha)

14:30 – 15:15

ES06 **Psychosociální intervenční tým Fakultní nemocnice Hradec Králové**
Nečasová A. (Hradec Králové)

15:15 – 15:30

Diskuse

PÁTEK 19. 1. 2024

9:00 – 10:30

→ SÁLY TYCHO + KEPLER

Ošetřovatelský program III. – Workshop Paliativní péče

ES07 **„Hodnotová Anamnéza: Klíčová dovednost pro kvalitní zdravotní péči“**
Rusinová K., Závadová I. (Praha)

10:30 – 11:00 **Přestávka na kávu**

11:00 – 13:00

Ošetřovatelský program IV – Varia

Předsedající: Hrabánková D. (Praha), Vylitová L. (Praha), Wintnerová J. (Praha)

S01 **Význam ECP při řešení potransplantačních komplikací**
Vodičková P., Marxová M., Kabátová Maxová K. (Plzeň)

S02 **Transplantace krvetvorby u sclerosis multiplex**
Toman D., Koňařík M. (Ostrava)

S03 **Asparagináza známá neznámá**
Vedrová J., Rozsívalová P. (Praha)

S04 **Pilotní projekt úpravy léčivých přípravků sestrou specialistkou na KDHO**
Peter J. (Praha)

S05 **Inspirace ošetřovatelské péče z Princes Máxima centru v Utrechtu**
Jurčíková P. (Praha)

S06 **Mezigenerační spolupráce sester**
Matoušková T., Foktíková K., Novotná S. (Praha)

S07 **Když se řekne firemní kultura**
Koňařík M. (Ostrava)

S08 **Ošetřování PICC katetrů na Klinice hematoonkologie FNO**
Bestová D., Erteltová M. (Ostrava)

S09 **Münchhausenův syndrom by proxy u matky pacienta léčeného na KDHO 2. LF UK a FN Motol**
Schramm F. , Vejsadová P., Víchová J., Švojgr K., Leľová Z. (Praha)

13:00 **ZAKONČENÍ KONFERENCE A OBĚD**

SAVE THE DATE!
Srdečně Vás zveme
na 25. pražské hematologické dny – HEMATOLOGIE 2025
Termín: 22. - 24. 1. 2025

SATELITNÍ SYMPOZIA

STŘEDA 17.1.2024

abbvie

11:15-12:00 SÁLY ZENIT / NADIR

DEJME PACIENTŮM S CLL ŠANCI NA OBDOBÍ BEZ LÉČBY!

Předsedající:
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

VENETOKLAX V LÉČBĚ CLL VE SVĚTLE AKTUÁLNÍCH DAT Z KLINICKÝCH STUDIÍ
prim. MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
(Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN Praha)

POZNEJTE PRAVDU: CO SI LÉKAŘI A PACIENTI MYSLÍ O LÉČBĚ CLL?
MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
MUDr. Dominika Écsiová
(IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové)

PACIENT S CLL VE 2. LINII TERAPIE
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
(Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno)

STŘEDA 17.1.2024

Pfizer

11:15-12:00 SÁLY TYCHO / KEPLER

VÝVOJ V LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

POSUN V LÉČBĚ AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÉ LEUKÉMIE
MUDr. František Folber, Ph.D.

POSUN V LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU
prof. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.

STŘEDA 17.1.2024

Roche

12:15-13:00 SÁLY ZENIT / NADIR

PO 20 LETECH ZMĚNA SoC V 1L DLBCL JE TU! aneb když statistika není nuda....

Moderátor a úvodní slovo:
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

PROČ 20 LET ČEKÁNÍ STÁLO ZA TO?

CO NOVÉHO PŘINÁŠÍ POLIVY PACIENTŮM S NELÉČENÝM DLBCL?

JAK SPRÁVNĚ INTERPRETOVAT VÝSLEDKY STUDIE POLARIX?

Diskutovat a hledat odpovědi na otázky budou:

doc. MUDr. David Belada, Ph.D. – z pohledu klinika
(FN Hradec Králové)

Mgr. Adam Svobodník, Ph.D. - z pohledu statistika

INFEKCE JAKO NEJČASTĚJŠÍ KOMPLIKACE LÉČBY HEMATOONKOLOGICKÉHO PACIENTA
prim. MUDr. Václava Adámková, Ph.D.
(VFN Praha)

Pro účastníky sympozia bude připraveno obědové občerstvení.

STŘEDA 17.1.2024

Bristol Myers Squibb™

12:15-13:00 SÁLY TYCHO / KEPLER

JAKÉ JSOU NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY MDS, AML A MF V PODMÍNKÁCH ČESKÉ KLINICKÉ PRAXE?

Předsedající:
doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

POTVRZUJÍ DATA REBLOZYLU V ČESKÉ KLINICKÉ PRAXI VÝSLEDKY Z REGISTRAČNÍ STUDIE U MDS?
doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.

ONUREG ZLEPŠUJE PŘEŽITÍ NEJEN U MLADŠÍCH AML PACIENTŮ, ALE I V SUBPOPULACI NAD 75 LET
doc. MUDr. Barbora Weinbergerová, Ph.D.

INREBIC JAKO NOVĚ HRAZENÁ LÉČBA U MYELOFIBRÓZY: PRVNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI Z REÁLNÉ PRAXE
MUDr. Petra Bělohlávková, Ph.D.

ČTVRTEK 18. 1. 2024

AMGEN®

7:30-8:15 SÁLY LEO / VIRGO

OPTIMÁLNÍ PÉČE O PACIENTA V ČASNÉ FÁZI ITP NAPŘÍČ REGIONY

Předsedající:
prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA

ZÁVĚRY Z ITP AKADEMIE 2023 PRO LÉČBU ČASNÉ ITP

JAKÁ JE REALITA POUŽÍVÁNÍ KORTIKOSTEROIDŮ V LÉČBĚ ITP V ČR?
MUDr. Jaromír Gumulec

JAKÉ JSOU MOŽNOSTI LÉČBY ITP V PODMÍNKÁCH NECENTROVÉ PÉČE?
MUDr. Dagmar Grančarová

Panelová diskuze:
prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA
MUDr. Libor Červinek, Ph.D.
MUDr. Dagmar Grančarová
MUDr. Jaromír Gumulec

Pro účastníky sympozia bude připraveno občerstvení.

ČTVRTEK 18. 1. 2024

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

8:30-9:15 SÁLY ZENIT / NADIR

AKTUÁLNÍ TÉMATA V MANAGEMENTU CLL

AKTUÁLNÍ TÉMATA V MANAGEMENTU CLL
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
(I. interní hematologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze)

NOVEL THERAPY SIDE EFFECT PROFILE MANAGEMENT
prof. Nikola Bulj, MD, Ph.D.
(Department for cardiology, University hospital centre "Sestre milosrdnice", University of Zagreb, School of Medicine)

KOMBINOVANÁ TERAPIE CLL S OMEZENOU DOBOU PODÁNÍ
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
(Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno)

ČTVRTEK 18. 1. 2024

AstraZeneca

8:30-9:15 SÁLY TYCHO / KEPLER

ROLE C5 INHIBITORŮ V LÉČBĚ PACIENTŮ S PNH

Moderátor:
prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
(FN Hradec Králové)

JAK ŠEL ČAS... DLOUHODOBÉ ZKUŠENOSTI S C5 INHIBITORY V LÉČBĚ PNH
prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
(FN Hradec Králové)

PŘÍČINY ANÉMIE U PACIENTŮ S PNH
prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
(ÚHKT Praha)

RAVULIZUMAB JAKO PRVNÍ VOLBA U PACIENTŮ S PNH
MUDr. Libor Červinek, Ph.D.
(FN Brno)

ČTVRTEK 18. 1. 2024

NOVARTIS

13:45-14:30 SÁLY ZENIT / NADIR

ASH TIMES – NOVINKY A TRENDY

Moderátor:
prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

OD CELKOVÉHO PŘEŽITÍ KE KAŽDODENNÍMU ŽIVOTU ANEB CO DÁLE ZLEPŠOVAT NA POLI CML
doc. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.

RUXOLITINIB V LÉČBĚ PV – CO VŠECHNO JEŠTĚ NEVÍME?
MUDr. Petra Bělohlávková, Ph.D.

FOLIKULÁRNÍ LYMFOM - U KOHO A KDY ZVÁŽIT LÉČBU POMOCÍ CAR-T
MUDr. Kamila Polgárová, Ph.D.

NOVÁ DOPORUČENÍ EBMT PRO LÉČBU GvHD
prim. MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

ČTVRTEK 18. 1. 2024

GILEAD
Creating Possible

13:30-14:30 SÁLY LEO / VIRGO

MANAGEMENT NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ PO CAR T U PACIENTŮ LÉČENÝCH V ČESKÝCH CENTRECH A NÁSLEDNÁ PÉČE

ČASNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO CAR T A JEJICH MANAGEMENT
MUDr. František Folber, Ph.D.

CYTOPENIE PO CAR T A JEJÍ MANAGEMENT
MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.

NÁSLEDNÁ PÉČE O PACIENTY PO CAR T LÉČBĚ A PŘÍPADNÁ ÚSKALÍ
doc. MUDr. David Belada, Ph.D.

PÁTEK 19. 1. 2024

Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

8:30-9:15 SÁLY LEO / VIRGO

BRUKINSA: NOVÁ KAPITOLA V LÉČBĚ VAŠICH PACIENTŮ S CLL

Předsedající:
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
(Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno)

ZANUBRUTINIB IN CLL – A NEW STANDARD OF CARE
Zahraniční host:
prof. Med. Clemens Wendtner
(Klinik Schwabing, München)

CO MŮŽEME OČEKÁVAT OD ZANUBRUTINIBU V NAŠÍ KLINICKÉ PRAXI?
MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
(I. interní klinika – klinika hematologie 1.LF a VFN)

PÁTEK 19. 1. 2024

AstraZeneca

9:30-10:15 SÁLY ZENIT / NADIR

CALQUENCE – JINÝ BTK INHIBITOR?

Předsedající:
MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
(1. LF UK a VFN Praha)

ELEVATE RR – ZÁLEŽÍ NA VOLBĚ BTK INHIBITORU?
MUDr. Anna Panovská, Ph.D.
(FN Brno)

Kazuistiky:

AKALABRUTINIB U NEMOCNÉ S MUTACÍ GENU *TP53* V PRVNÍ LINII LÉČBY CLL
MUDr. Anna Panovská, Ph.D.
(FN Brno)

ZMĚNA BTK INHIBITORU: CESTA K VYŠŠÍ KVALITĚ ŽIVOTA S UDRŽENÍM TERAPEUTICKÉ ÚČINNOSTI
MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
(FN Hradec Králové)

AKALABRUTINIB V LÉČBĚ PACIENTA S CLL A KARDIOVASKULÁRNÍM RIZIKEM
MUDr. Petra Obrtlíková, Ph.D.
(1. LF UK a VFN Praha)

PÁTEK 19. 1. 2024

Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

9:30-10:15 SÁLY LEO / VIRGO

VYXEOS: KDY ZVOLIT LIPOSOMÁLNÍ FORMU INTENZIVNÍ LÉČBY AML U VAŠICH PACIENTŮ?

Předsedající:
prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
(IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové)

AML TREATMENT 2024: HOW TO TREAT HIGH-RISK DISEASE?
Zahraniční host:
prof. Christoph Röllig, MD, MSc
(University hospital Carl Gustav Carus, Drážďany)

VYXEOS – ZKUŠENOSTI S LÉČBOU V ÚHKT
MUDr. Jan Válka, Ph.D.
(Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha)

OFICIÁLNÍ KONGRESOVÁ APLIKACE

Download on the App Store

GET IT ON Google Play



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

EDUKAČNÍ PROGRAM

(ABSTRAKTY E01 – E13)

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

E01
Co nového přinesl kongres ASH 2023 v oblasti NHL?

Marek Trněný
I.interní klinika 1.LF UK a VFN Praha

Rok 2023 nepřinesl nějaké naprosto zlomové výsledky v oblasti Non-Hodgkinových lymfomů (NHL). Z pohledu dostupnosti terapie se však výrazně rozšířily možnosti léčby a to i v první linii DLBCL, kdy režim polatuzumab-vedotin R-CHP (Pola-R-CHP), získal, po registraci v roce 2022, od 1.12.2023 úhradu i v ČR pro nemocné s DLBCL s vyšším rizikem. V léčbě relapsů je možné použít CAR T-cell terapii pro nemocné s DLBCL, u nichž selhala terapie do 12 měsíců, byly registrovány, byť zatím nemají úhradu, bispecifické protilátky glofitamab a epcoritamab, a kombinace lenalidomid tafasitamab. Stejně tak u folikulárních lymfomů se od roku 2022-2023 začíná používat CAR T-cell terapie, bispecifická protilátka mosunetuzumab, byť ta nemá úhradu. V tomto kontextu se pak dále prohlubuje snaha o molekulárně biologickou charakterizaci jednotlivých podtypů a pochopení příčin rezistence.

Na výročním sjezdu Americké hematologické asociace bylo prezentováno téměř 800 sdělení zabývajících se Non-Hodgkinovými lymfomy (NHL) od patogeneze, molekulární biologie přes léčbu až po výsledky v reálné klinické praxi a sociální a ekonomické souvislosti péče o nemocné s lymfomy. Oproti předchozím sjezdům zde nebyla až na výjimky prezentována data, která mají potenciál zásadním způsobem měnit dosavadní algoritmy léčby NHL. Spíše bychom mohli označit prezentovaná data za řadu kroků směrem k využití molekulárně biologických znalostí k personalizaci léčby, další posun od léčby založené na chemoterapii k léčbě využívající cílené léky a imunitní systém. Je zřejmé, že jakýkoli výběr z prezentovaných prací je navýsost subjektivní a že někdo další by vybral třeba práce jiné. Rozdělil jsem práce do pěti skupin.

1. ct DNA:

První skupina se týká biologie lymfomů a tzv . tekuté biopsie. Zde stojí za zmínku několik sdělení. Jednak to je práce Jardina a spol (abst. 169), kdy jsme na souboru 443 pacientů ze studie POLARIX ukázali, že existuje velmi dobrá shoda mezi mutačním profilem stanoveným pomocí WES na diagnostické tkáni a profilem definovaným na základě analýzy ctDNA. Přestože byly jisté odchylky, molekulárně definované podskupiny DLBCL ze ctDNA a tkáně měly stejné přežití a ctDNA by tak mohla být využita k molekulárně genetické charakterizaci DLBCL. Využití ctDNA jako metody monitorování MRD bylo demonstrováno jak na real world datech z terapie první linie (abst 69), kdy se zdá, že při multivariační analýze hodnocení jak interim tak konečné odpovědi pomocí PET/CT a zároveň MRD pomocí ctDNA, vychází jako nezávislý prognostický faktor jen MRD založená na ctDNA. V práci (abst. 225) zaměřené na hodnocení dosažení MRD odpovědi pomocí ctDNA po CAR T-cell léčbě (liso-cel) ve studii Transform ukázal Ash Alizadeh, že lze pacienty, kteří dosáhnou kompletní metabolické remise (CMR) rozdělit do skupiny s negativní pomocí MRD a pozitivní MRD. Pacienti s CMR a negativní MRD mají signifikantně lepší prognózu, než pacienti s CMR, ale pozitivní MRD. Poslední, ale velmi zajímavou práci, na kterou v této části chci upozornit je práce ze skupiny Ashe Alizadeha (abst. 245), která ukázala, že pomocí aplikace nových metod (EPIC-Seq, fragmentomických signálů a VAF – variatních alelických frakcí) lze dosáhnout pomocí genové exprese odvozené z cirkulující DNA obdobné klasifikační shody různých lymfomových podtypů jako pří použití genové exprese diagnostické tkáně.

2. DLBCL

Ve druhé skupině věnované terapii DLBCL mě zaujaly zejména práce věnované starším nemocným. Jednalo se jak o léčbu první linie křehkých nemocných s DLBCL (abst. 855) nevhodných k terapii antracykliny (n 108), ti byli léčeni kombinací mosunetuzumab a polatuzumab vedotin s velmi dobrým efektem s dosažením celkové odpovědi v 80% a kompletní remise v 61%. Nežádoucí účinky s fatálním koncem byly zaznamenány u 15 nemocných (14%), z nich se však u 8 jednalo o úmrtní způsobné COVID 19. Ve druhé práci (abst.105) byly prezentovány výsledky léčby lisocelem ve 2.linii u nemocných s DLBCL (medián věku 74 let), kteří měli nějakou kontraindikaci k vysokodávkované terapii s autologní transplantací. Pravděpodobnost PFS a OS v 18 měsících byla

43% a 59% resp. V současné době existují data o účinnosti bispecifických protilátek v situaci selhání předchozí CAR T-cell terapie (řada dalších dat se objevila i na ASH meetingu). Studie o účinnosti CAR T-cell terapie poté, co selže bispecifická protilátka však neexistují. V retrospektivní analýze (abst. 105) s využitím kontrolní párované kohorty z francouzského registru se ukázalo, že předchozí léčba bispecifickou protilátkou nesnižuje efekt CAR T-cell terapie. Zajímavou a „provokativní" práci prezentoval M. Shadman (abst. 781), kdy na souboru více než 600 pacientů ze CIBMTR registru demonstroval, že pokud pacient s relabovaným DLBCL dosáhne CMR má lepší šanci na vyšší PFS ve 2 letech pokud je autologně transplantován, než když je léčen CAR T-cell (71% vs 48%). Je to dáno zejména nižším rizikem relapsu (23% vs 46%). Je nutné však poznamenat, že se celkové přežití neliší, i když by to bylo možné při takovém rozdílu v PFS předpokládat.

3. MCL

Ve třetí části bych chtěl zmínit práce týkající se lymfomu z plášťových buněk (MCL). Jak první je nutné z mého pohledu komentovat randomizovanou studii Sympatico (LBA-2), v níž byli randomizováni pacienti s R/R MCL do experimentální větve kombinace venetoclax (po dobu dvou let) s ibrutinibem do progrese nebo toxicity (I+V) a větve kontrolované placebem (po dobu dvou let) v kombinaci s ibrutinibem (I) do progrese nebo toxicity. Kombinace I+V vedla k signifikantnímu snížení rizika progrese nebo úmrtí (HR 0,65; p=0.005). Kombinace I+V vedla dále k vyššímu procentu dosažených CR, delší době do následné léčby a ke zlepšení v řadě dalších parametrů s tím, že celkové přežití v době hodnocení výsledků zlepšeno nebylo (HR 0,85; p 0,35). Dále byla zajímavá studie BOVen (abst. 738), která testuje kobminaci zanubrutinibu, obinutuzumabu a venetoclaxu u dosud neléčených pacientů, kteří však museli splňovat definici vysoce rizikového MCL daného přítomností TP53 mutace. Tato kombinace vedla k pravděpodobnému 75% PFS a 87% OS v 16 měsících. Další práce, které mě zaujaly se věnovaly updatu studie s pirtobrutinibem (abst. 981). Použití CAR T-cell (brexucel) je dostupné i v ČR, ale z naší zkušenosti vyplývá, že dovést pacienta k podání tohoto přípravku není vůbec jednoduché. Také se ukazuje, že pacienti s negativními prognostickými rysy mají signifikantně nižší benefit z podání brexucelu. Na sjezdu byl prezentován update studie ZUMA-2 v kombinaci se studií ZUMA-18 (abst. 106) s výsledky konzistentními s předchozími analýzami, s pravděpodobností mediánu celkového přežití téměř 4 roky. Výsledky z reálné praxe u 500 pacientů léčených v 84 centrech v USA byly prezentovány v následující práci (abstr. 107). S krátkým mediánem sledování 12 měsíců byla pravděpodobnost PFS a OS v 1 roce 62% a 75%. Pacienti s negativními prognostickými rysy (TP53, komplexní karyotyp, vyšší Ki67, vysoké MIPI) měli horší prognózu, obdobně jako v práci Wanga (JCO 2023), i když se rozdíl zdá být ne tak výrazný.

4. PTCL

V oblasti periferních T lymfomů (PTCL) mě zaujaly práce s duálním inhibitorem EZH2 a EZH1 valemetostatem (abst. 302) a čínská studie s JAK1 inhibitorem golidocitinibem (abst. 305), v obou případech s četností celkových odpovědí kolem 44% a s mediánem PFS 5,5 měsíce.

V oblasti folikulárních lymfomů byla prezentována řada prací ukazujících užití bispecifických protilátek, CAR T-cell terapie, kombinací včetně tazemetostatu a dalších látek, ale asi pro mě s nejmenším momentem překvapení.

5. České práce

V neposlední řadě je zapotřebí připomenout 7 prací českých autorů z ASH a 2 práce českých autorů z International Conference on Malignant Lymphoma (ICML). Tyto práce jsou také prezentovány na tomto meetingu a jsou uvedeny na konci literatury.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Literatura

ctDNA

Abst. 169: Jardin F et al: Plasma Circulating Tumor DNA (ctDNA) as an Alternative to Tissue DNA for Genotyping of DLBCL: Results from the POLARIX Study

Abst. 69: Sworder BJ et al: Prognostic Utility of Minimal Residual Disease (MRD) after Curative Intent Induction Therapy for DLBCL: A Prospective Real-World Ctdna Study

Abst. 225: Stepan L et al: Circulating Tumor DNA Dynamics as Early Outcome Predictors for Lisocabtagene Maraleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma from the Phase 3 TRANSFORM Study

Abst. 245: Mutter JA et al: Inferred Gene Expression By Cell-Free DNA Profiling Allows Noninvasive Lymphoma Classification

DLBCL

Abst. 855: Olszewski JA et al: Mosunetuzumab and Polatuzumab Vedotin Demonstrates Preliminary Efficacy in Elderly Unfit/Frail Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Abst. 105: Sehgal AR et al: Lisocabtagene Maraleucel as Second-Line Therapy for R/R Large B-Cell Lymphoma in Patients Not Intended for Hematopoietic Stem Cell Transplant: Final Analysis of the Phase 2 PILOT Study

Abst. 228: Iacoboni G et al: Efficacy of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Is Not Impaired By Previous Bispecific Antibody Treatment in Patients with Large B-Cell Lymphoma

Abst 781: Shadman M et al: Autologous Transplant (auto-HCT) Is Associated with Improved Clinical Outcomes Compared to CAR-T Therapy in Patients (pts) with Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Achieving a Complete Remission

MCL

LBA-2: Wang M et al: Ibrutinib Combined with Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis Results from the Randomized Phase 3 Sympatico Study

Abst. 738: Kumar A et al: A Multicenter Phase 2 Trial of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax (BOVen) in Patients with Treatment-Naïve, TP53-Mutant Mantle Cell Lymphoma

Abst. 981: Cohen JB et al: Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients with Prior cBTKi: Safety and Efficacy Including High-Risk Subgroup Analyses from the Phase 1/2 BRUIN Study

Abst. 106: Goy A et al.: Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) Treated with Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) in ZUMA-2 and ZUMA-18, an Expanded Access Study

Abst. 107: Kambhampati S. et al. : Real-World Outcomes of Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) for Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): A CIBMTR Subgroup Analysis of High-Risk Characteristics

JCO: Wang Y et al: Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. JCO. 2023 May 10;41(14):2594-2606

PTCL

Abst. 302: Horwitz SE et al.: Efficacy and Safety of Valemetostat Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphomas: Primary Results of the Phase 2 VALENTINE-PTCL01 Study

Abst. 305: Song Y et al.: Golidocitinib in Treating Refractory or Relapsed Peripheral T- Cell Lymphoma: Full Analysis of the Multinational Pivotal Study Results (JACKPOT8)

České práce ASH 2023 a ICML 2023:

Abst. 3004 (O01): Kazantsev D et al: Single Cell RNA Sequencing Enables Identification of Mantle Cell Lymphoma Subclones with Drug-Resistant Profiles Already at Diagnosis and May be Used for Therapy Prognostication and Personalization

Abst. 4479 (O02): Zikmundová M et al: Risk of Central Nervous System Vs. Systemic Relapse in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP: What Should We Focus on?

Abst. 4374 (P17): Klener P. et al: Biomarker Driven Strategies for Targeted Elimination of Hypoxia Adapted Lymphoma Cells

Abst. 4485 (P18): Vodička P et al.: Do the Control Cohorts of Phase III Randomized Trials Reflect the Real-World Results of DLBCL Patients?

Abst. 3140 (P19): Vodička P et al.: DLBCL Patients' Journey: From Symptoms to Diagnosis

Abst. 4510 (P20): Vodička P et al: Diagnosis to Treatment Interval Is the Most Significant Prognostic Factor Compared to Symptoms to Treatment As Well As to Contact to Treatment Intervals in DLBCL Patients
Abst. 4482 (P22): Mociková H et al: The Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients with Testicular Involvement - Real World Data
ICML abst. 196 (P24): Dlouhá L et al: MICROBIOTA DIVERSITY IN PATIENTS WITH DIFFUSE
LARGE B-CELL LYMPHOMA AND IMMUNE-PRIVILEGED SITESLYMPHOMA
ICML abst. 514 (P25): Marečková A. et al: GENOMIC ABERRATIONS DETECTED IN CIRCULATING TUMOR DNA FROM CEREBROSPINAL FLUID AND PLASMA OF PATIENTS WITH PRIMARY AND SECONDARY CNS LYMPHOMAS WITH NEGATIVE FLOWCYTOMETRY

E02
Jaké jsou výzvy v léčbě Hodgkinova lymfomu na prahu roku 2024
Souhrn z konference ASH 2023

Andrea Janíková
FN Brno

ÚVOD:
Klasický Hodgkinův lymfom patří k nejčastějším lymfoidním malignitám dětského a mladého dospělého věku. Onemocnění patří k velmi úspěšným kapitolám onkologie s vysokou léčebnou odpovědí po kombinaci chemoterapie a eventuálně radioterapie. Aktuálně se pohybuje 10-leté přežití kolem 80% a předpokládá se, že jistou skupinu pacientů lze takto zcela vyléčit (1). Zdá se, že potenciál chemoterapie a radioterapie byl u Hodgkinovy choroby již prakticky vyčerpán. Do léčby vstoupily nové modality jako konjugovaná protilátka anti CD30 s monometylauristatinem E - brentuximab vedotin a skupina tzv. check-point inhibitorů (anti PD-1: nivolumab, pembrolizumab). Navzdory více než trojnásobnému zlepšení 5-letého přežití pacientů s Hodgkinovým lymfomem za uplynulých 60 let, vyvstávají však nové cíle, které je třeba vyřešit.

Na prvním místě nepochybně stojí oněch 15-25% pacientů s refrakterním a relabujícím onemocněním, dále jsou to pacienti sice v dlouhodobých remisích (=vyléčení), kteří však umírají předčasně v důsledku pozdní toxicity chemoterapie a radioterapie. Další skupinou s neuspokojivými výsledky jsou pacienti starší 65/70 let s komorbiditami, kteří nejsou únosní pro podání standardní chemoterapie.

RELABUJÍCÍ A REFRAKTERNÍ HODGKINŮV LYMFOM
BV (brentuximab vedotin) a protilátky anti PD-1 (tzv. check-point inhibitory) představují nové účinné léčebné možnosti, která zvolna nahrazují v léčebných kombinacích chemoterapii (respektive jednotlivé složky) a přesouvají se také stále více do časnějších linií léčby, jak vyplývá i z recentních výsledků studie SGN35-027 zkoumající efektivitu BV a nivolumabu s AD (adriamycin+dakarbazin) (2, 3). Check-point inhibitory mají také patrně chemosenzitizující účinek (na rozdíl od předléčení BV) a jejich předchozí podání může významně zlepšit výsledky autoTx u relabujících pacientů (PFS), jak dokládá robustní retrospektivní analýza 981 pacientů (4).

Nicméně i přes značnou efektivitu lze identifikovat skupinu refrakterních nemocných i na tyto léky. Jakou perspektivu mají tito tzv. double refrakterní nemocní, a lze jim vůbec něco nabídnout? Retrospektivní analýza 158 pacientů ze 14 amerických akademických center studovala osud dvojitě refrakterních (75%, BV a PD-1) nebo těch, kteří tuto léčbu netolerovali (25%). Tito nemocní měli medián věku 33 let, 80% z nich mělo pokročilou chorobu a medián předchozích linií léčby byl 3. Část pacientů (99/158) byla léčena BV/anti PD-1 opakovaně („rechallenge“), avšak medián doby do progrese byl v obou případech krátký cca 180 dní, bez významného rozdílu, medián celkového přežití (počítáno od refrakterity/intolerance) byl avšak 7.4 roku. Při analýze autoři pacienty rozdělili dle typu následné léčby aloTx (n=28), CAR-T CD30 (n=23) a pacienty léčené jinak (n=107). Rozdíly v celkovém přežití ve 3 letech byly značné. Po aloTx a CAR-T CD30 byly vcelku srovnatelné 89% a 85%, avšak pacienti léčení jinak dosáhli pouze 46% (5).

Z nových léčiv, kterých je v různých fázích klinického zkoušení celá řada, je třeba zmínit tislelizumab, což je jeden z nových IgG4 check-point inhibitorů (antiCD47). V klinické studii fáze 1 byl zkoušen s IMM01 (timdarpacept; SIRPα IgG1) u velmi těžce předléčených pacientů s cHL (medián předchozí léčby 4), s dosažením celkové odpovědi (ORR) 62.5%, 17% kompletních remisí, a 100% úrovně kontroly nemoci, při velmi příznivém bezpečnostním profilu (6).

Možnosti celulární terapie cílené na CD30 představila pilotní studie s modifikovanými NK buňkami („CAR-T like"), které byly získány z pupečníkové krve, následně expandovány a modifikovány bispecifickou protilátkou AFM13 (antiCD30/CD16A). U 42 těžce předléčených pacientů (medián předchozích linií léčby 7) s různými CD30+ lymfomy bylo podáním těchto NK buněk dosaženo celkové odpovědi u 93% nemocných s 67% CR. I když medián EFS byl pouze 10 měsíců, medián celkového přežití nebyl dosažen (7).

REDUKCE POZDNÍ TOXICITY

Plicní toxicita bleomycinu je dobře známá, přesto údaje o dlouhodobé objektivní toxicitě chybějí. Robustní subanalýza studie RATHL zaměřená na pacienty s Hodgkinovým lymfomem léčených kombinací s bleomycinem (ABVD, BEACOPP) a bez bleomycinu (AVD) sledovala parametry plicních funkcí (zejména plicní difúze) po dobu 5 let od ukončení léčby u cca 1200 nemocných. Studie ukázala, že pokles plicní difúze po ABVD vs. AVD je dlouhodobě setrvalý a je signifikantní ještě 5 let po ukončení léčby. Výsledky tedy podporují snahy o minimalizaci/eliminaci bleomycinu z léčebných kombinací (8).

LÉČBA STARŠÍCH NEMOCNÝCH

Pacienti, kteří z různých důvodů nemohou absolvovat konvenční chemoterapii v plných dávkách či ji nemohou dostat vůbec, představují velkou výzvu. Režimy s redukovanými dávkami (tzv. „mini" varianty) dosahují jakési kontroly nemoci u cca 50-60% nemocných (9, 10). Mortalita pacientů starších 60 let je po ABVD v první linii mnohonásobně vyšší než-li u pacientů mladších (9.3% vs. 0.3%; p.001; 11). Špatné výsledky jsou na vrub komorbidit (zejména kardiopulmonálních, DM), častěji pokročilému onemocnění, toxicity antracyklinů a bleomycinu.

Moderní režimy typu BV-AVD navzdory skvělým celkovým výsledkům dosahují u starších pacientů (≥60 let) 5-letého PFS 67.1%, což je vcelku podobný výsledek jako po ABVD (61.6%; 12). Výrazně horší výsledky jsou spojeny s poměrně významnou toxicitou. V tomto ohledu se jeví perspektivní kombinace založené na check-point inhibitorech (nivolumabu). Na ASH 2023 byly prezentovány očekávané výsledky randomizované studie fáze 3 (S1826) srovnávající účinnost a bezpečnost kombinace BV-AVD versus Nivo-AVD u pokročilých cHL, subanalýza srovnávající pacienty nad 60 let (n= 48 vs. 49). Kombinace BV-AVD se jevila jako významně toxičtější (více infekčních komplikací, sepsí, více neuropatií) oproti kombinaci Nivo-AVD, která se naopak zdá také účinnější s 1-jednoletým PFS 93% vs. 64%, který se promítá také do menšího počtu úmrtí s jednoletým OS 95% vs. 83%. Kombinace Nivolumabu s AVD tedy představuje na základě studie fáze 3 patrně nový standard léčby starších komorbidních pacientů s pokročilým klasickým Hodgkinovým lymfomem (13).

ZÁVĚR:

Léčba Hodgkinovy choroby se nadále vyvíjí. Se vstupem nových léčiv se patrně budou v nejbližší době opět měnit na základě výsledků studií fáze 3 doporučení směrem ke kombinacím s jednoznačně nižší toxicitou obsahující účinná cílená léčiva.

Rovněž lze s potěšením konstatovat, že i v oblasti preklinické i časného klinického výzkumu je mnoho potenciálně zajímavých léčebných modalit jako bispecifické protilátky nebo NK CAR-T-like preparáty.

REFERENCE:

1. Lim SH, Johnson PWM. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood 2018;131(15):1679-1688. doi: 10.1182/blood-2017-09-772640.

2. Lee HJ, Flinn IW, Melear J et al. Brentuximab Vedotin, Nivolumab, Doxorubicin, and Dacarbazine for Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Efficacy and Safety Results from the Single Arm Phase 2 Study. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 608.
3. Abramson JS, Straus DJ, Bartlett NL et al. Brentuximab Vedotin, Nivolumab, Doxorubicin, and Dacarbazine (AN+AD) for Early-Stage Classical Hodgkin Lymphoma (SGN35-027 Part C). Blood (2023) 142 (Supplement 1): 611.
4. Desai SH, Merryman RW, Shah H et al. PD-1 Blockade before Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Results from a Multicenter Cohort. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 182.
5. Voorhees T, Grover NS, McLaughlin E et al. Allogeneic Stem Cell Transplant and CD30 Directed CART Cell Therapies Are Associated with Improved Survival in Classical Hodgkin Lymphoma Refractory or Intolerant to Brentuximab Vedotin and Anti-PD-1 Therapy: Real World Analysis from 14 U.S. Academic Centers. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 900.
6. Zhou K, Song Y, Yi T et al. IMM01 Plus Tislelizumab in Prior Anti-PD-1 Failed Classic Hodgkin Lymphoma: An Open Label, Multicenter, Phase 2 Study (IMM01-04) Evaluating Safety As Well As Preliminary Anti-Tumor Activity. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 609.
7. Nieto Y, Banerjee P, Kaur I et al. Innate Cell Engager (ICE®) AFM13 Combined with Preactivated and Expanded (P+E) Cord Blood (CB)-Derived Natural Killer (NK) Cells for Patients with Refractory CD30-Positive Lymphomas: Final Results. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 774.
8. Phillips EH, Kirkwood AA, Hague C et al. Bleomycin Affects Lung Function for at Least 5 Years after Treatment for Hodgkin Lymphoma - Data from the International, Randomised Phase 3 Rathl Trial. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 612.
9. Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. Blood. 2012 Jun 21;119(25):6005-15. doi: 10.1182/blood-2011-12-396556.
10. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. Blood. 2012 Jan 19;119(3):692-5. doi: 10.1182/blood-2011-09-378414.
11. Evens AM, Hong F, Gordon LI et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. Br J Haematol. 2013 Apr;161(1):76-86. doi: 10.1111/bjh.12222.
12. Evens AM, Connors JM, Younes A et al. Older patients (aged ≥60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. Haematologica. 2022 May 1;107(5):1086-1094. doi: 10.3324/haematol.2021.278438.
13. Rutherford SC, Li H, Herrera AF et al. Nivolumab-AVD Is Better Tolerated and Improves Progression-Free Survival Compared to Bv-AVD in Older Patients (Aged ≥60 Years) with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma Enrolled on SWOG S1826. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 181.

E03
MNOHOČETNÝ MYELOM – JSME SOUČÁSTÍ PŘELOMOVÉ DEKÁDY

Jiří Minařík
Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Mnohočetný myelom (MM) je nádorové onemocnění krvetvorných buněk, charakterizované přítomností klonálních plazmocytů v kostní dřeni (≥10%) nebo bioptickým záchytem plazmocytomu (kostní či mimokostní formy) a současně přítomností alespoň jednoho kritéria aktivity (myeloma defining event, MDE). [1-3]

Mezi MDE patří

- přítomnost orgánového postižení CRAB:
  - **C – hyperkalcemie** (>0,25mmol/l nad horní limit nebo >2,75mmol/l)
  - **R – renální insuficience** (Kreatinin >177umol/l nebo clearance kreatininu <40ml/min)
  - **A – anémie** (pokles Hb >20g/l pod fyziologickou hodnotu nebo Hb <100g/l)
  - **B – myelomová kostní („bone“) nemoc** (jedno a více osteolytických ložisek na RTG, CT nebo PET/CT)
- přítomnost alespoň jednoho tzv. biomarkeru malignity:
  - Infiltrace kostní dřeně ≥60% klonálních plazmocytů
  - Poměr dominantních (involved) a nedominantních (uninvolved) volných lehkých řetězců v séru ≥100
  - Přítomnost >1 fokální léze (≥ 5 mm) při vyšetření celotělovou MR

Uvedená kritéria odrážejí doporučení mezinárodní myelomové pracovní skupiny (IMWG, International Myeloma Working Group) z roku 2014, která mezi aktivní onemocnění indikované k léčbě přiřazují na podkladě biomarkerů malignity též část rizikových nemocných s doutnajícím mnohočetným myelomem (smoldering multiple myeloma, SMM). [1] V některých zdrojích jsou též pro zjednodušení nazývána jako SLiM CRAB kritéria (S = „sixty percent of plasma cells in bone marrow“, Li = „serum light chain ratio ≥100“, M = „magnetic resonance imaging detecting >1 focal lesion“)

Charakteristickým znakem MM je produkce monoklonálního imunoglobulinu (paraproteinu, MIG) nebo jeho strukturálních komponent (tj. lehkých řetězců κ nebo λ) prokazatelných v séru a/nebo v moči. Ačkoli jde o typický znak, řadící MM mezi monoklonální gamapatie, nejde o podmínku ke stanovení diagnózy, neboť u malého procenta nemocných nemusí být MIG detekován vůbec (tzv. asekreční forma myelomu).

MM je druhou nejčastější hematologickou malignitou (po nehodgkinských lymfomech), s narůstající incidencí a prevalencí. V současnosti je v ČR incidence 6,3/100 tis. obyvatel/ rok s mediánem věku 69 let. [2] Zásadní je jeho odlišení od monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV, MGUS) a SMM, neboť uvedené jednotky se v současnosti na rozdíl od MM neléčí, mají však různé riziko transformace do aktivního onemocnění.

Tabulka 1. Diferenciální diagnostika MM, SMM a MGUS

MGUS	SMM	MM
< 10% Pb v kostní dřeni **A**	≥10% Pb v KD **NEBO**	≥10% Pb v KD **NEBO**
MIG < 30 g/l **A**	MIG ≥30g/l	MIG ≥30g/l
nepřítomnost MDE	**A** nepřítomnost MDE	**A** přítomnost MDE
NELÉČÍ SE		**LÉČBA**

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu
SMM – doutnající mnohočetný myelom
MM – „aktivní“ mnohočetný myelom
Pb – klonální plazmatické buňky
MIG – monoklonální imunoglobulin
MDE – myeloma defining events, kritérium aktivity MM

Kromě zásadního posunu v diagnostice onemocnění, resp. v indikaci léčby ještě před vypuknutím projevů orgánového postižení, jsme v posledních letech svědky přelomových změn, týkajících se především léčebných přístupů. I nadále jsou nemocní rozdělováni na podkladě věku a celkového stavu kondice na tzv. transplantabilní, kteří jsou schopni podstoupit vysokodávkovanou terapii s podporou transplantace krvetvorných buněk (HD-ASCT), a na netransplantabilní jedince, pro něž by uvedený přístup byl rizikový. První velkou změnou bylo zařazení léků s tzv. biologickým mechanismem účinku. Již první generace imunomodulačních léků (IMiDů) a inhibitorů proteasomu (PI) vedla k významnému prodloužení doby do progrese i celkového přežití. Během krátké doby tak byl zcela vytlačen jak režim MP (melfalan, prednison), který dlouhých 30 let plnil roli „zlatého standardu léčby“, tak i chemoterapeutické režimy používané při indukci před HD-ASCT či v rámci následných relapsů. Kombinace PI a IMiDů se stala novým zlatým standardem a přinesla delší

mediány doby bez progrese (progression free survival, PFS) nežli byl medián celkového přežití (overal survival, OS) v éře konvenční chemoterapie.

Dalším velkým zlomem bylo zavedení monoklonálních protilátek, zejména proti molekule CD38 na povrchu myelomových plazmocytů. Dlouhou dobu se marně hledala vhodná protilátka, která by u MM měla tak zásadní účinek, jako tomu bylo v případě rituximabu u B-buněčných lymfomů. První skutečně účinnou protilátkou u MM byl elotuzumab (protilátka proti CS1 receptoru), zásadní posun v prognóze ale přinesl především daratumumab, jehož kombinace v současnosti pronikají do indukční léčby MM a významně mění ukazatele léčebné odezvy i přežití.

V současnosti se vývoj léčby mnohočetného myelomu ubírá dvěma velkými směry. Tím prvním je zefektivňování stávajících léčebných postupů pomocí kombinačních režimů a vstupu nové generace léků „s biologickým mechanismem účinku". Mezi takové patří např. léky modulující ligázu E3 cereblonu (CELMoDs, Cereblon E3 Ligase Modulatory Drugs), zejména iberdomid a mezigdomid. Oba léky jsou zatím předem hodnocení v klinických studiích fáze 1-2, kde překvapují vysokou účinností jak u nových (NDMM), tak u relabujících (RRMM) pacientů s MM. Kombinace IberVD u netransplantabilních nově diagnostikovaných pacientů dosahovala v recentně publikované studii fáze ½ celkovou léčebnou odezvu (ORR) 100 % s dosažením velmi dobré parciální remise (VGPR) či lepší odezvy u 87,5% nemocných. [4] Podání mezigdomidu s bortezomibem či karfilzomibem u nemocných s RRMM vedlo k ORR podle výše dávky u 77,8 – 90,9 % nemocných, přestože většina nemocných byla předléčených inhibitorem proteasomu a refrakterních k IMiDům. [5] Pozornost je upírána též k u B-lymfoproliferací známému venetoclaxu, který prokázal efekt u MM s přítomností t(11;14). Jde o prvního zástupce z této skupiny léků, který u RRMM dosáhl doby bez progrese přes 20 měsíců kromě kombinací s lenalidomidem. V recentně publikované studii fáze 2 s karfilzomibem a dexametazonem byla léčebná odezva až 95% a medián PFS až 42,4 měsíců. [6]

Druhým směrem je tzv. buněčná terapie, resp. imunoterapie v užším slova smyslu, s využitím CAR buněk (chimeric antigen receptor) či pomocí bispecifických protilátek, které mobilizují vlastní efektorové buňky nemocného. V pokračující studii CARTIUDE-4 byli nemocní refrakterní k lenalidomidu randomizování k podání CAR-T buněčného produktu cilta-cel oproti volbě lékaře (režimy PVd, DPd). V rameni s CAR-T buňkami nebyl dosažen medián PFS oproti 11,8 měsícům s hazard ratio (HR) 0,26 ($p < 0.0001$) s vysokým podílem celkových léčebných odpovědí (ORR 84,6 % vs 67,3 %) i procentem negativity zbytkové nemoci (MRD negativita v 60,6 % vs 15,6 %). [7] Jednou z hlavních nevýhod CAR buněčné terapie je délka přípravy CAR produktu. Současné trendy proto cílí na zkrácení doby výroby a umožnění časného podání terapie. Některá z publikovaných dat ukazují i na možnost výroby do 9-14 dnů se zachováním vysoké účinnosti produktu. [8] Velmi slibné jsou též výsledky u bispecifických protilátek, které jsou účinné i u nemocných s rizikovými prognostickými faktory, což dokladuje i systematické review účinnosti bispecifik u nemocných s přítomností extramedulárního onemocnění. [9] Většina molekul buněčné terapie v současnosti cílí na povrchovou molekulu BCMA, jsou ale zkoumány i jiné potenciální cíle, s nemalou úspěšností. Zaměření na receptor GPR5CD vedlo k ORR 66,7% odezvě i u nemocných předléčených BCMA cílenou léčbou včetně ADC (antibody-drug conjugate), bispecifických protilátek či CAR-T buněk. [10]

Je zřejmé, že léčebné přístupy u MM přinášejí významné zlepšení účinnosti i celkového přežití nemocných, což se odráží i na vzestupu prevalence a má dopad též na veřejné zdraví. [11] O to více je pak v poslední době věnována pozornost optimalizacím léčebných strategií a hledání nových výzev, kterými nyní bezesporu jsou relabující onemocnění či přítomnost nepříznivých prognostických změn. Lze očekávat, že se v budoucnu bude léčba upírat i na nemocné s neaktivní/doutnající formou myelomu případně i s rizikovou monoklonální gamapatií, s cílem předcházení symptomatickému onemocnění ještě ve fázi premaligní. Již nyní ale vidíme, že jsme zdaleka nedosáhli konce diagnostických ani léčebných možností; nové perspektivy nám otevírají další náhled na onemocnění a pacientům přinášejí novou naději.

Za podpory MH CZ – DRO (FNOl, 00098892).

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Literatura:

1) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol, 2014; 15: 538-548.
2) Hájek R (hlavní editor), et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení České myelomové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Transf Hematol dnes, 2023, 29 (Supplementum 2): 2S5-2S134.
3) Minařík J, Pika T. Monoklonální gamapatie. In Faber E (editor): Základy hematologické diagnostiky. Grada, 2024, in press
4) White D, Lipe B, Mesa MG, et al. Iberdomide, bortezomib, and dexamethasone (IberVd) in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from the CC-220-MM-001 trial. Presented at: 2023 International Myeloma Society Annual Meeting; September 27-30, 2023; Athens, Greece. Abstract OA-41.
5. Oriol A, Sandhu I, Raab MS, et al. Mezigdomide (MEZI) plus dexamethasone (DEX) and bortezomib (BORT) or carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): results from the CC-92480-MM-002 trial. Presented at: International Myeloma Symposium; September 27-30, 2023; Athens, Greece. Abstract OA-49.
6. Kaufman JL, Gasparetto C, Kovacsovics, et al. First results from the randomized portion of a phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib--dexamethasone vs carfilzomib-dexamethasone in patients with t(11;14) relapsed/refractory multiple myeloma. Presented at: 2023 International Myeloma Society Annual Meeting; September 27-30, 2023; Athens, Greece. Abstract OA-29.
7. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2023;389(4):335-347. doi:10.1056/NEJMoa2303379
8. Liu H, Wang T, Yang Y, et al. Phase I Study of BCMA CAR-T using instant manufacturing platform or traditional production process for relapsed/refractory multiple myeloma therapy. Presented at: 2023 International Myeloma Society Annual Meeting; September 27-30, 2023; Athens, Greece. Abstract OA-07.
9. Vegivinti C, Santhi JLA, Liu L, et al. Efficacy of bispecific antibodies in the treatment of extramedullary disease and high risk cytogenetics in relapsed multiple myeloma: a systematic review. Presented at: 2023 International Myeloma Society Annual Meeting; September 27-30, 2023; Athens, Greece. Abstract OA-31.
10. Harrison SJ, Riley CH, Manier S, et al. Efficacy of forimtamig, a GPRC5DxCD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): analysis of patient- and disease-related factors associated with responses. Presented at: International Myeloma Society 20th Annual Meeting and Exposition; September 27-30, 2023; Athens, Greece. Abstract OA-05
11. Gadhiya D, Amin V, Kamani Y, et al. Global Burden and Trends of Multiple Myeloma in High-Income North America Countries between 1990-2019, with Projections of Deaths to 2040: A Benchmarking Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, ASH 2023, abstract 2004

E04

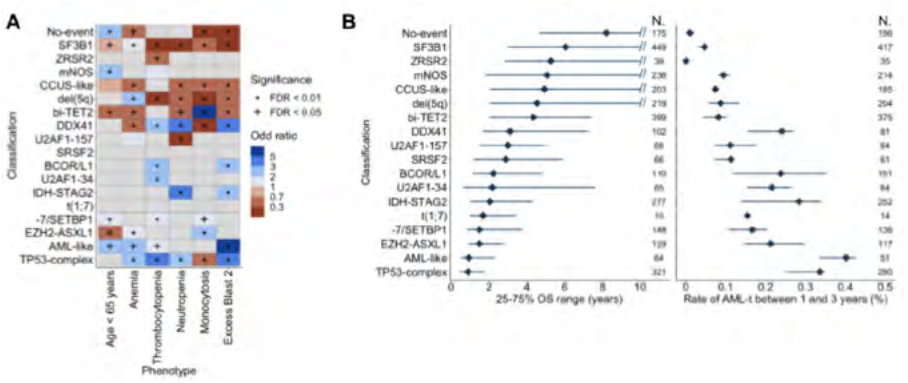
Myelodysplastický syndrom/neoplazie - co přinesl rok 2023 a novinky z ASH meetingu

Anna Jonášová
1.Interní klinika, klinika hematologie VFN a 1. LF UK Praha

1. Prognostifikace, klasifikace, molekulárně genetická data a klinika

V úvodní části souhrnu novinek za rok 2023 a v přehledu důležitých dat z ASH meetingu se budu věnovat implementaci molekulárně genetických dat do prognostifikace a upřesnění klasifikace. Na prvém místě cituji data rozsáhlé mezinárodní práce, ve které byl shromážděn soubor 3 233 diagnostických vzorků myelodysplastického syndromu (MDS) nebo příbuzných myeloidních novotvarů z Mezinárodní pracovní skupiny pro prognózu MDS (1). Na basi molekulárně genetických a cytogenetických změn definovali autoři 18 genetických/molekulárních skupin, které odrážejí genetický základ onemocnění a mají jistě i velký prognostický význam. Prognostický vliv blastů v kostní dřeni se v jednotlivých genetických podskupinách lišil, což naznačuje, že klinický dopad zvýšeného počtu blastů závisí na genetickém kontextu. Molekulární taxonomie odvozená v této studii je klinicky relevantní a bude sloužit jako podklad pro budoucí klasifikační schémata. Genetické podskupiny a jejich prognostický vliv jsou zobrazeny v obrázku 1.

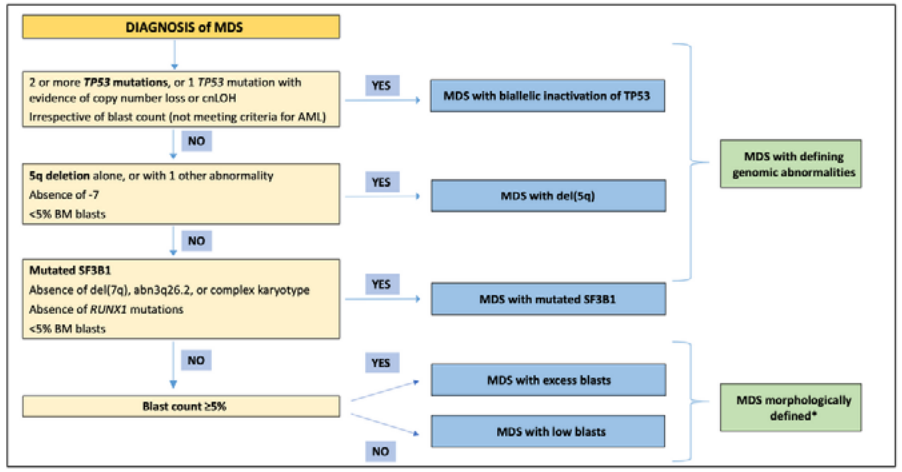
Obrázek 1.



S novým přístupem, který plyne z hromadících se informací především co se molekulárně genetických dat týče souvisí i nutnost harmonizace nových klasifikací a lepší upřesnění jednotlivých podskupin v rámci obou klasifikací. Opět jde o rozsáhlou mezinárodní multicentrickou studii analyzující retrospektivní data pacientů s diagnózou MDS (n=7017) a AML (n=1002) podle kritérií WHO 2016 (2). Je zřejmé, že pro kliniky jakýsi "zmatek" 2 klasifikací je neudržitelný, a navíc chybí jistá specifikace skupin nové klasifikace, což se zvláště týká podskupin geneticky determinovaných. Příkladem může být SF3B1 skupina z WHO 2022 kde další mutace či cytogenetické změny u těchto pacientů mohou zcela změnit jejich kliniku, prognózu a potřebu terapie. Jde o první pokus fuze/ harmonizace WHO 2022 a ICC 2022 u MDS. Pomoc při jejich použití v klinice a postup při diagnostice ukazuje následující tabulka.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

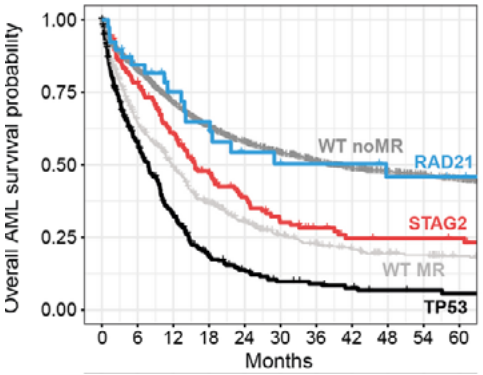
Table 2: provisional algorithm of harmonized classification of MDS patients.
*Labels and diagnostic qualifiers for morphologically defined MDS will be refined through consensus among icMDS experts.



Z orální sekce ASH meetingu byla také zajímavá práce upřesňující postavení mutací kohezinového sytému (3). Mutace genů z kohezinového komplexu a modulátorů STAG2, RAD21, SMC1A, SMC3 a PDS5B jsou pravděpodobnými genetickými příčinami (mezi jinými) MDS, akutní myeloidní leukemie (AML) a MDS/myeloproliferativních neoplazií (MPN). Není však dobře známo, zda různé mutace podjednotek kohezinu mají společné charakteristiky onemocnění a prognostický dopad.

Analýza souboru 4 439 pacientů z Dana Faber Cancer Institute a Mnichovkých laboratoří identifikovala podskupinu 790 pacientů s mutací kohezinu, což je dosud největší soubor pacientů s mutací kohezinu. Provedli retrospektivní analýzu výskytu, klinického obrazu, genomického prostředí a klinických výsledků specifických pro určitou kohezinovou podjednotku. Výsledky analýzy specifické pro jednotlivé podjednotky ukazují, že zatímco mutace STAG2 jsou charakteristické pro sekundární AML vznikající z MDS a jsou spojeny s významně horší prognózou, mutace RAD21 jsou spojeny s de novo AML a lepším přežitím (viz graf 1).

Graf 1

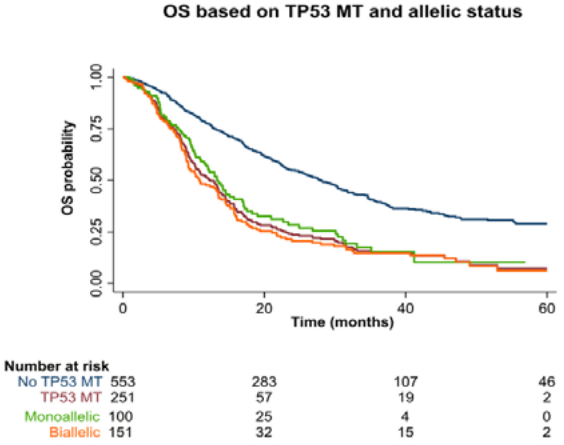


Velmi zajímavá byla práce specifikující postavení určitého typu mutace TP53 u nemocných s 5q- syndromem (4). Analyzováno bylo 682 nemocných. Zjištěno bylo, že většinou naštěstí byt mutace TP53 je z podskupin MDS u 5q- relativně časná, v menším procentu jde o nepříznivou multihit mutaci.

Autoři vytvořili užitečné skóre rizika (MDS-del5q skóre) pro vývoj AML s pěti proměnnými, z nichž každé byla přiřazena jiná váha na základě regresních koeficientů: další chromozomální abnormalita - 2 body, TP53-multihit - 2 body, BM blast >2 % - 2 body, trombocyty ≤ 100x109/l - 3 body a SF3B1-mutace - 1 bod. Byly definovány tři rizikové skupiny: Nízké, střední a vysoké riziko pro ≤1, 2, resp. ≥3 body s vývojem AML v 60 měsících 11,5 %, 23,3 % a 43,7 %; p <0,05. Což by jistě mohlo velmi pomoci při výběru terapie a indikaci k allo-transplantaci.

Podobnou prací, o které se krátce zmíním je práce týkající významu mutace TP53 u nemocných léčených demetylační terapií (5). Šlo o data z mezinárodní database VALIDATE - největší databází pacientů s MDS s TP53 mutací, kteří byli léčeni demetylační terapií (azacitidin, decitabin). Studie potvrzuje, což vidíme i ve svých praxích, že TP53 mutace má významný negativní vliv

na přežití, ale nikoli na odpověď na léčbu HMA. Tento fakt někdy bývá zavádějícím údajem při hodnocení výsledků studovaných léků. Důležité je, že autoři nepozorovali rozdíly v OS mezi monoalelickým a bialelickým stavem mutace TP53. Ukázali také, že typ použité demetylační léčby nemá vliv na výsledek těchto pacientů. Celkově mají pts s mutací TP53 velmi špatné výsledky a zoufale potřebují novou, účinnou léčbu viz přiložený graf OS křivek.



V další části uvádím novinky z roku 2023 a ASH meetingu v terapii MDS.

2. Terapie nízce rizikových MDS (LR-MDS)

V léčbě LR- MDS nemocných se nové terapeutické modality zaměřují především na terapii anemie. V roce 2023 byly publikovány v časopisu Lancet výsledky 2 velmi důležitých studií, a to studie COMMANDS, která dokládá pozitivní vliv **luspaterceptu** v dosažení transfuzní nezávislosti (TI - transfusion independence) u MDS nemocných nezávisle na SF3B1 stavu a přítomnosti věnečkovitých sideroblastů (RS-ring sideroblasts). Druhá studie byla studie IMerge představující nový preparát imetelstat-inhibitor telomerázy s dosažením až 38% TI. Na letošním ASH pak byla presentována finální data či další sub-analýzy těchto významných studií, které si zaslouží naši pozornost. Garcia Manero et al. presentoval výborné výsledky konečné analýzy COMMANDS studie (6) RBC (read blood cells) -TI ≥ 12 týdnů dosáhlo 124 (68,1 %) a 88 (48,6 %) pacientů v rameni s luspaterceptem a epoetinem alfa, RBC-TI po dobu 24 týdnů dosáhlo 87 (47,8 %) a 56 (30,9 %) pacientů a HI-E ≥ 8 týdnů 135 (74,2 %) a 96 (53,0 %) pacientů. Medián (95% CI) trvání RBC-TI ≥ 12 týdnů byl delší u luspaterceptu ve srovnání s epoetinem alfa (128,1 oproti 89,7).

Jak uvádím výše dalším přínosem v terapii MDS je jistě **imetelstat**. Na ASH 2023 byla presentována data sub-analýzy studie IMerge hodnotící odpovědi v různých prognostických kategoriích MDS (7).

U pacientů léčených imetelstatem oproti placebu bylo pozorováno zlepšení míry RBC-TI napříč různými rizikovými podskupinami definovanými podle rizikových profilů IPSS, IPSS-R, IPSS-R cytogenetického nebo IPSS-M. Pozoruhodné je, že míra odpovědi (TI) u imetelstatu v podskupinách s vyšším rizikem a špatnou prognózou byla podobná odpovědi v TI v podskupinách s nižším rizikem u silně transfundovaných R/R ESA LR-MDS, což naznačuje, že klinická účinnost imetelstatu je nezávislá na kategoriích rizika a dává naději pro použití imetelstatu i u vyšších rizikových skupin, což pravděpodobně bude i vlivem tohoto preparátu nejen na samotnou erytropoesu, ale i potlačení samotného patologického klonu, jak ukazují výsledky studie IMerge (9).

Novinkou na poli terapie anemie je **roxadustat**. Moshe Mittleman et al. presentoval výsledky studie MATTERHORN, fáze III. Roxadustat je první inhibitor prolylhydroxylázy indukované hypoxií, zatím určený k léčbě anémie při chronickém onemocnění ledvin. Ve fázi výběru dávky studie MATTERHORN (NCT03263091) byl roxadustat dobře tolerován a 37,5 % pacientů (9/24) s LR-MDS a nízkou transfuzní zátěží RBC dosáhlo TI. Ve dvojitě zaslepené studii fáze III MATTERHORN byla dále hodnocena míra odpovědi v TI. V 28 - týdenní průběžné analýze bylo randomizováno a léčeno 140 pacientů (82 roxadustat, 58 placebo). Bylo dosaženo větší procento pacientů s TI

v rameni s roxadustatem ve srovnání s placebem (47,5 % vs. 33,3 %). Tento rozdíl však nedosáhl statistické významnosti (p=0,22). Je nutno vyčkat dalších hodnocení. Nicméně perspektiva tohoto léku by mohla být pro kombinační terapie.

Dalším nadějným lékem jer **KER-050** obdobně jako luspatercept inhibitor TGF-β (inhibice vazby aktivinu A, B, GDF 8, 11 na jejich ligandy). Je hodnocen u onemocnění s neefektivní krvetvorbou (IH), včetně MDS a myelofibrózy. Aktuálně uvádím data 59 nízce LR- MDS pts RS+, RS - TRF dep (minimálně 2TU/8 týdnů). Hodnocená byla TI po dobu ≥ 8 týdnů, tato byla podobná bez ohledu na výchozí transfuzní zátěž nebo stav RS. Mezi respondenty si 72,7 % udrželo TI po dobu ≥ 24 týdnů. Celková TI byla 42% a co je důležité 44% zvýšilo i PLT, vše jako u luspaterceptu s výbornou tolerancí.

Není zde místo na představení všech dalších cest terapie u LR-MDS, sem patří i další ovlivnění dráhy TGF-beta, zásahu do inflamasomu, inhibici specifických mutací, a to nejen na poli vysoce rizikových ale i nízce rizikových nemocných jako je inhibice IDH1,2, modulátorech spliceosomu atd.

Za zmínku ale jistě stojí důležitá práce cílící na optimální **načasování allogenní transplantace** u MDS nemocných. Což je vždy nelehká situace pro lékaře i nemocného. Ve studii presentované Cristinou Astrid Tentori et al. šlo o retrospektivní analýzu mezinárodního souboru 8 326 pacientů s MDS, u nichž byl k dispozici kompletní soubor klinických a molekulárních informací (11).

V rámci přístupu založeného na IPSS-R pacienti s onemocněním s nízkým rizikem jednoznačně profitují z přístupu odložené transplantace ve všech věkových skupinách, zatímco u pacientů patřících do kategorií středního, vysokého/velmi vysokého rizika byla okamžitá transplantace spojena s prodloužením očekávané délky života bez ohledu na věk. Je ale jasné, že kategorie IPSS-R se mění se znalostí molekulárně genetických dat a tam je situace následující : vezmeme-li ale v úvahu IPSS-M, pacienti s nízkým a středně nízkým rizikem mají prospěch z přístupu odložené transplantace (ve všech věkových skupinách), zatímco u pacientů patřících do kategorií středně vysokého, vysokého a velmi vysokého rizika byla okamžitá transplantace spojena s prodloužením OS. Analýza rozhodování na základě modelování IPSS-M oproti původnímu IPSS-R změnila transplantační politiku u významné části pacientů, což vedlo k prodloužení očekávané délky života při politice založené na IPSS-M ve všech věkových skupinách (P<0,001). Konkrétně 19 % kandidátů na okamžitou transplantaci podle IPSS-R by mělo prospěch z odložené strategie podle IPSS-M, zatímco 21 % (tedy1/5) kandidátů na odloženou transplantaci podle IPSS-R, by mělo prospěch z okamžité HSCT podle politiky založené na IPSS-M. Je jisté, že důraz na znalost molekulárně genetických dat stále roste. A zavádění do naší běžné práce je nezbytné. Bude nutné změnit náš diagnostický postup i v kooperaci s regionálními centry.

Autoři studie vytvořili prototyp webové aplikace pro systém podpory rozhodování o transplantaci MDS, která umožňuje lékařům definovat nejlepší načasování HSCT na základě demografických údajů jednotlivých pacientů a informací IPSS-R a IPSS-M.

3. Terapie vysoce rizikových MDS (HR-MDS)

Vzhledem k podobnosti starších AML s HR- MDS netrpělivě očekáváme výsledky studie VERONA tj. randomizované placebem kontrolované studie fáze III hodnotící kombinaci **azacitidinu a venetoclaxu (Aza + Ven).** Proto první uvádím orální sdělení z ASH 2023 Jacqueline S Garcia et al. výsledků fáze II (Aza + Ven v primoterapii HR- MDS, NCT02942290) (12). Klinické údaje o synergii přípravku Aza s Ven - selektivním, silným inhibitorem BCL-2 - v léčbě AML a nenaplněná potřeba efektivní terapie u HR MDS podporují tuto terapii na poli MDS. Analyzováno bylo 107 nemocných. Medián věku 68 let (rozmezí 26-87), 64 % pacientů mělo střední nebo nízké cytogenetické riziko a > 89 % mělo ≥ 5 % blastů v BM. Při mediánu sledování 31,9 měsíce bylo dosaženo CR u 29,9 %, s mediánem trvání CR 16,6 měsíce, **Medián OS byl 26 měsíců** (95% CI, 18,1-51,5), s odhadovaným 24-měsíčním OS 51,3 %. Medián OS pro CR nebyl dosažen. Jde o velmi nadějná data.

Kombinace Ven 400 mg po dobu 14 dnů a Aza byla dobře tolerována s příznivými odpověďmi CR+PR+mCR u > 80 % a HI u téměř 50 % pacientů s HR MDS. Vážné nežádoucí příhody (SAE) se vyskytly u 68,2 % pacientů. Nejčastějšími TEAE jakéhokoli stupně byly zácpa (53,3 %), nevolnost (49,5 %), neutropenie (48,6 %), trombocytopenie (44,9 %), febrilní neutropenie (42,1 %), průjem (41,1 %). Jde tedy jistě posun proti monoterapii Aza. Navíc jak uvádí například velká Španělská studie presentovaná Ines Zugasti jistě jde o velmi nadějný „bridge „ k allogenní transplantaci a to i u R/R nemocných na terapii Aza.

Dalším zajímavým příspěvkem v terapii HR-MDS byla prezentace Wei Yang at al. Jde o kombinační terapii opět se základem **Aza a IMM01** (13).

IMM01 je rekombinantní fúzní protein SIRPα (signal regulatory protein α) IgG1, který působí protinádorově prostřednictvím blokování signálu „Don't eat me" a aktivací signálu „Eat me", čímž vyvolává silnou fagocytózu makrofágy závislou na protilátkách. Kromě toho autoři zmiňují další faktor a to, že by mohly makrofágy aktivované IMM01 zpracovávat a prezentovat nádorový antigen T-lymfocytům a vyvolávat dlouhodobou nádorově specifickou imunitní odpověď T-lymfocytů. Jde o otevřenou multicentrickou studii fáze 2 (NCT05140811), která hodnotí bezpečnost a účinnost přípravku IMM01 v kombinaci s Aza v první linii terapie pacientů s HR-MDS. Do studie bylo zařazeno dosud neléčených 54 pts HR-MDS, kterým byl podáván intravenózně IMM01 v dávce 2,0 mg/kg/týden + klasický Aza 7 dní. Mezi 22 pacienty, u kterých bylo možné hodnotit účinnost a kteří podstoupili počáteční léčbu trvající ≥ 4 měsíce, byla **ORR 81,8 %** (18/22), s 36,4 % CR, 22,7 % mCR s hematologickým zlepšením (HI), 9,1 % HI a 13,6 % pouze mCR. U 17 hodnotitelných pacientů, kteří podstoupili léčbu trvající ≥ 6 měsíců, byla ORR i vyšší: 88,2 % (15/17), z toho 41,2 % CR (7/17) a 29,4 % mCR s HI (5/17). Medián trvání odpovědi (DoR) nebyl dosažen. Biomarkerové údaje ukázaly, že při léčbě ve studii došlo k dramatickému snížení mutační zátěže několika markerů, včetně TP53, DNMT3A, ASXL1, U2AF1. Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou (TRAE) (≥ 20 %) byly leukopenie (85,2 %), trombocytopenie (72,2 %), neutropenie (66,7 %), lymfopenie (57,4 %), anémie (44,4 %), zvracení (44,4 %), pyrexie (33,3 %) a reakce související s infuzí (33,3 %). Uvidíme, jaké bude finální hodnocení s ohledem na problematiku u podobného preparátu magrolimabu. Nicméně výsledky vypadají velmi pozitivně. Obdobné byly výsledky menšího počtu nemocných ze stejné dílny autorů u CMML 1,2 kde ze 16 hodnotitelných nemocných byl ORR 87.5% s CR 25.0% (4/16). A to šlo o dosti kritickou skupinu s nedobrými klinickými markery.

Je jasné že **CMML** zvláště proliferativní forma a forma s elevací MB je terapeuticky stále extrémně svízelná nemoc. To doložila velmi zajímavá analýza z MD Anderson nemocných s CMML a CMML v transformaci léčených kombinací Aza + Ven (14). Ačkoli bylo dosaženo velmi dobré ORR (90% u CMML, 81 % u CMML v transformaci) s poněkud nižší CR než u HR-MDS, a samozřejmě lepší než u samotného Aza, medián OS byl stejný ve skupině Aza + Ven jako ve skupině s Aza a to 19 měsíců u CMML a pouze 9 versus 7 měsíců u CMML v transformaci. Což reflektuje špatnou odpověď monocytární AML na tuto kombinační terapii a zůstává otázkou proč je tomu tak.

Poslední zmíním možnost využití protinádorové imunity i u MDS, kde nebyly žádné přínosné výsledky s použitím klasických check-pointy inhibitorů. Jde o podobu opět s AML při použití **bispecifické protilátky CD3-CD123 Vibecotamabu** v uváděné studii pro nemocné selhávající na demetylační léčbu (15).

Leukemické kmenové buňky mají ve srovnání s normálními hematopoetickými kmenovými buňkami vysokou expresi CD123, a jsou proto terapeutickým cílem u mnoha leukemií včetně AML, MDS a CMML. Vibecotamab (formálně XmAb14045) je bispecifická protilátka proti CD3-CD123, která prokázala klinickou aktivitu u relabované/refrakterní AML, zejména u onemocnění s nízkým počtem blastů.

Do této dvouramenné otevřené studie fáze II byli zařazeni dospělí s MDS (střední nebo vyšší riziko podle IPSS-R) nebo CMML (CMML-1 nebo CMML-2)

po selhání hypometylačních látek nebo AML v první nebo druhé morfologické remisi s detekovatelnou MRD na úrovni ≥ 0,1 % pomocí průtokové cytometrie. Pro zařazení do studie byla vyžadována exprese CD123 ≥ 20 % na aberantních myeloidních blastech. Vibecotamab byl podáván intravenózně.

V kohortě MDS/CMML odpovědělo 7 pacientů (64 %), přičemž 6 pacientů (56 %) dosáhlo mCR a 1 pacient (9 %) dosáhl HI. Z 9 MDS pts dosáhli 4 (44 %) mCR + HI a 1 (11 %) dosáhl HI. Dva ze 4 MDS pts (50 %) s mutací TP53 dosáhli CR. Oba CMML pts dosáhli mCR.

Vibecotamab byl bezpečný a účinný u myeloidních onemocnění s nízkým počtem blastů a vysokým rizikem, s mírou odpovědi 64 % u MDS/CMML po selhání HMA a 25 % u AML s pozitivní MRD. Klinická aktivita vibecotamabu, a to i u pacientů s předchozí expozicí Ven a/nebo HSCT, a absence klinicky významné myelosuprese dávají důvod pro jeho kombinaci s dalšími přípravky u AML, MDS a CMML.

Mezi další zajímaví preparáty s budoucností v terapii i HR - MDS jistě patří jak jsme výše uvedli specifické inhibitory IDH1/2 mutací, IRAK 4 inhibitor Emavusertib, aktuálně zkoušený i u nás tamibarotene, nezajímavá je práce z MD Anderson použití malých dávek CPX-351 po selhání Aza jako bridge k allogenní transplantaci a jistě budoucností bude u méně fit nemocných kombinační perorální terapie využívající jak p.o. azacitidine tak p.o. kombinaci decitabinu s cedazuridinem.

Reference.

14. Abstract No. 997. Elsa Bernard et al. Molecular Taxonomy of Myelodysplastic Syndromes and Its Clinical Implications.
15. Abstrakt No. 998 Luca Lanino. Data-Driven Harmonization of 2022 Who and ICC Classifications of Myelodysplastic Syndromes/Neoplasms (MDS): A Study By the International Consortium for MDS (icMDS)
16. Abstract No. 999 Johann-Christoph Jann et al. Subunit-Specific Analysis of Cohesin-Mutant Myeloid Malignancies Reveals Distinct Ontogeny and Outcomes
17. Abstract No. 1001Julio Montoro et al. *TP53 G*ene *a*llelic State in Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Isolated 5q Deletion
18. Abstract No. 1002 Tariq Kewan et al. Clinical Implications of *TP53* Mutations/Allelic State in Patients (Pts) with Myelodysplastic Syndromes/ Neoplasms (MDS) Treated with Hypomethylating Agents (HMA)- a Multicenter, Retrospective Analysis from the Validate Database
19. Abstract No. 193 Guillermo Garcia-Manero et al. Efficacy and Safety of Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naive Patients (Pts) with Transfusion-Dependent (TD) Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS): Full Analysis of the COMMANDS Trial
20. Abstract No. 194 Rami S Komrokji et al. Efficacy of Imetelstat in Achieving Red Blood Cell Transfusion Independence (RBC-TI) across Different Risk Subgroups in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) Relapsed/Refractory (R/R) to Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in IMerge Phase 3 Study
21. Platzbecker U et al. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial
22. Abstract No. Moshe Mottelman et al. 195 Efficacy and Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome (LR-MDS) with Low Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden: Results of Phase III Matterhorn Study
23. Abstrakt No. 196 Maria Diez-Campelo et al. Durable Clinical Benefit with Ker-050 Treatment: Findings from an Ongoing Phase 2 Study in Participants with Lower-Risk MDS
24. Abstrakt No. 197 Cristina Astrid Tentori et al. Clinical and Genomic-Based Decision Support System to Define the Optimal Timing of Allogeneic

Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS)
25. Abstrakt No. 319 Jacqueline S. Garcia et al. Efficacy and Safety of Venetoclax in Combination with Azacitidine for the Treatment of Patients with Treatment-Naive, Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes
26. Abstract No. 320 Wei Yang, Sujun Gao, Xiaojing Yan et al.Preliminary Results of a Phase 2 Study of IMM01 Combined with Azacitidine (AZA) As the First-Line Treatment in Adult Patients with Higher Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS)
27. Abstrakt No. 321 Douglas Tremblay et al. Venetoclax (VEN) Improves Response Rates but Not Survival in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) Treated with Hypomethylating Agents (HMA): A Multicenter, Propensity Score Analysis
28. Abstract No. 322 Daniel Nguyen et al. A Phase II Study of Vibecotamab, a CD3-CD123 Bispecific T-Cell Engaging Antibody, for MDS or CMML after Hypomethylating Failure and in MRD-Positive AML

E05
TROMBÓZA – ASH 2023

Jaromír Gumulec
Klinika hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

ASH Clinical News přinášejí po celý rok významné informace o vývoji poznání v oblasti hemostázy a trombózy a ASH Annual meeting & Exposition bývá pravidelně obrovskou přehlídkou těch nejvýznamnějších.

Spolehlivá predikce trombotických nebo krvácivých manifestací nádorových i nenádorových onemocnění krve a krvetvorby a/nebo v jejich léčbě užívaným modalit je svízelná. Přesto trvá snaha kvalifikovaně odhadovat, která z těchto komplikací se může v blízké budoucnosti objevit. Napříč nádorovými onemocněními je známé Khoranovo skóre. Ví se, že i lymfomy provází klinicky významné riziko rozvoje venózního tromboembolizmu (VTE). Incidence je významně vyšší u agresivních lymfomů a třetina trombóz se objevuje před zahájením protinádorové léčby a trombózy významně zkracují celkové přežití. Khorana skóre v predikci incidence trombóz v této skupině selhává.[1] S využitím několika kohort onkologických pacientů s širokou škálou podtypů lymfomů byl vytvořen a validován vylepšený model pro hodnocení rizika VTE specificky u pacientů s lymfomy, kteří vyžadují časné zahájení systémové léčby. Vedle několika dobře známých rizikových faktorů specifických pro pacienta byl důležitým prediktorem rizika VTE typ lymfomu.[2] VTE a krvácení jsou častými komplikacemi u pacientů po alogenní a autologní transplantaci krvetvorných buněk (HSCT). Vyvážení rizika krvácení a trombózy je u této populace obzvláště náročné, protože pacienti po HSCT jsou současně pancytopeničtí a koagulopatičtí. Přesto nejsou rizikové faktory krvácení a trombózy u pacientů v této skupině dostatečně prozkoumány. Využívání prediktivního skóre VTE a krvácení HSCT v období bezprostředně po transplantaci (90 dní) může být užitečné. U pacientů s nízkým rizikem krvácení a umožní přesněji indikovat farmakologickou tromboprofylaxi, zejména u skupiny s vysokým rizikem VTE.[3]

Několik předchozích studií ukázalo, že jak látky stimulující erytropoézu (ESA), tak krevní transfuze zvyšují riziko žilní trombózy u onkologických pacientů. Nicméně důkazy o tom, zda jsou s trombotickými komplikacemi více spojeny ESA nebo krevní transfuze, nejsou jednotné. Za účelem řešení tohoto problému byly analyzovány údaje z celonárodní populace s cílem prozkoumat souvislost mezi užíváním ESA, krevními transfuzemi a rizikem žilní trombózy u pacientů s rakovinou. Podle této analýzy je silnější souvislost mezi transfuzí erytrocytárních přípravků a trombotickými komplikacemi u pacientů s rakovinou ve srovnání s ESA bez ohledu na délku jejich podávání.[4]

V posledním desetiletí byly u pacientů s VTE spojenou s nádorovým onemocněním (CA-VTE) provedeny přelomové studie, které pomohly při rozhodování o léčbě antikoagulancii. Bohužel tyto studie více či méně vyloučily pacienty s primárními nádory mozku nebo metastázami do centrálního nervového systému (CNS). Data z unikátního souboru pacientů s primárními nádory mozku, mozkovými a/nebo míšními metastázami ukazují, že se až u 22 % pacientů během léčby VTE apixabanem, rivaroxabanem nebo enoxaparinem vyskytne následná krvácivá nebo recidivující trombotická komplikace. Data však neprokázala statisticky významný rozdíl v četnosti komplikací mezi těmito 3 antikoagulancii. Tato zjištění naznačují potřebu budoucích rozsáhlých prospektivních šetření ke stanovení optimální léčby u této vysoce rizikové populace pacientů.[5]

S dostupností nových diagnostických a léčebných možností roste objem publikací zaměřených na trombotické mikroangiopatie (TMA). V diferenciální diagnostice první ataky TMA a pro vyloučení/potvrzení trombotické trombocytopenické purpury (TTP) je zásadní stanovení aktivity ADAMTS13. Ve velkých centrech České republiky je dostupnost výsledku neobyčejně dobrá – do 24 hodin. Podle doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu je zvláště v případě zhoršené dostupnosti výsledku (jako včasná je vnímaná dostupnost do 72 hodin) s výhodou použít skórovací systémy predikující pravděpodobnost nízké aktivity ADAMTS13 v konkrétní klinické situaci u konkrétního pacienta – např. PLASMIC skóre. Na kongresu byl prezentován výsledek validace PLASMIC skóre a nový prediktivní model pro TTP. Studie potvrdila platnost původního skóre PLASMIC jako spolehlivého prediktoru závažného deficitu ADAMTS13. Nový multivariabilní model, který zahrnuje pohlaví a čtyři složky původního skóre PLASMIC (aktivní rakovina, střední objem erytrocytů, mezinárodní normalizovaný poměr a kreatinin) se jeví jako lepší prediktor TTP. K ověření tohoto nového modelu jsou nutné další multicentrické studie s většími vzorky.[6]

Prospektivní kontrolované studie a národní studie v reálném prostředí poskytly důkazy, že kaplacizumab zlepšil výsledky akutní fáze onemocnění. Zda kaplacizumab snižuje mortalitu a jaké je optimální načasování zahájení léčby kaplacizumabem však dosud nebylo stanoveno. K řešení těchto otázek byl proveden mezinárodní průzkum, projekt Capla 500+. Tento projekt poskytl přesvědčivé důkazy, že kaplacizumab přidaný k výměnné plazmaferéze (TPE) a imunosupresi zabraňuje nepříznivým výsledkům v akutní fázi iTTP, včetně úmrtí, a snižuje zátěž péče na úkor možných vzácných závažných krvácivých příhod.[7] Vynechání TPE se jeví jako schůdná volba pro léčbu akutní iTTP, která může snížit léčebnou zátěž, aniž by byly ohroženy výsledky nebo bezpečnost pacientů. Kaplacizumab a imunosuprese bez TPE rychle zvládly TMA a dosáhly trvalé klinické odpovědi u iTTP. Účinnost byla podobná jako u kontrolní skupiny, která dostávala standardní léčbu. Standardní léčba iTTP pomocí TPE může vést k prodloužení pobytu v nemocnici, včetně přijetí na jednotku intenzivní péče, několikanásobných denních TPE s přidruženými riziky a s tím spojených nákladů na plazmu, vybavení, ošetřovatelskou péči a lékařský dohled. Počet pacientů, u kterých se vyskytly kritické nežádoucí příhody byl v obou skupinách srovnatelný. S ohledem na všechna omezení retrospektivního souboru nebyl prokázán kritický bezpečnostní signál pro léčbu iTTP bez TPE. Samotná TPE však měla za následek tři život ohrožující nežádoucí příhody v kohortě standardní léčby, včetně srdeční zástavy v nemocnici.[8] Těhotenství může vyvolat iTTP a diagnostika a léčba jsou náročné, protože je často obtížné ji odlišit od jiných TMA spojených s těhotenstvím. Klinický obraz této kohorty odpovídá iTTP vyvolané jinými příčinami a nízká míra akutního poškození ledvin je užitečná při identifikaci iTTP od jiných TMA v těhotenství.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Těhotenství je rizikové nejen pro akutní epizody iTTP v prvním těhotenství, ale také v následujících těhotenstvích a při relapsu u žen s předchozí diagnózou iTTP. Ačkoli byla zaznamenána 20 %, resp. 30 % míra exacerbace, resp. relapsu, mateřská mortalita nebyla pozorována. Rituximab neměl vliv na mateřskou mortalitu. Fetální mortalita byla ovlivněna iTTP v předporodním období. Tato zjištění budou sloužit jako podklady pro prospektivní studii USTMA pro standardizaci managementu této populace.[9]

Vrozená trombotická trombocytopenická purpura (cTTP) je velmi vzácná, život ohrožující trombotická mikroangiopatie způsobená dědičným nedostatkem enzymu ADAMTS13. Probíhající studie fáze 3 (NCT03393975) a pokračující studie fáze 3b (NCT04683003) zkoumají bezpečnost a účinnost rekombinantního ADAMTS13 (rADAMTS13; TAK-755; Takeda Development Center Americas, Inc., Lexington, MA, USA) pro profylaxi a léčbu akutních příhod na vyžádání u pacientů s cTTP. Ústup akutních příhod TTP a zlepšení počtu krevních destiček u pacientů s cTTP po léčbě rADAMTS13 úzce souviselo s vyšší expozicí aktivitě ADAMTS13. Nebyly hlášeny žádné závažné vedlejší příhody související s rADAMTS13.[10] Klinické projevy TTP zahrnují trombocytopenii a mikroangiopatickou hemolytickou anémii (MAHA), ale neúplné pochopení jejich vztahu k expozici ADAMTS13 je výzvou pro posouzení dopadu suplementace ADAMTS13. Na podporu posouzení klinického přínosu rekombinantního ADAMTS13 (rADAMTS13; Takeda Development Center Americas, Inc., Lexington, MA, USA) u pacientů s cTTP byla provedena integrovaná populační farmakokinetická analýza a modelování expozice a odpovědi. Kromě dávkování podle tělesné hmotnosti není u populace pacientů s cTTP zapotřebí žádná další úprava dávky přípravku rADAMTS13. Byl zjištěn konzistentní a významný vztah mezi aktivitou a odpovědí ADAMTS13, kdy rADAMTS13 snižuje riziko objektivních laboratorních projevů TTP (trombocytopenie a MAHA) v závislosti na aktivitě. Celkově tato zjištění naznačují, že rADAMTS13 v dávce 40 IU/kg Q2W nebo Q1W nabízí příznivý profylaktický účinek léčby oproti léčbě plazmou, který lze přičíst vyšší aktivitě ADAMTS13.[11]

Literatura

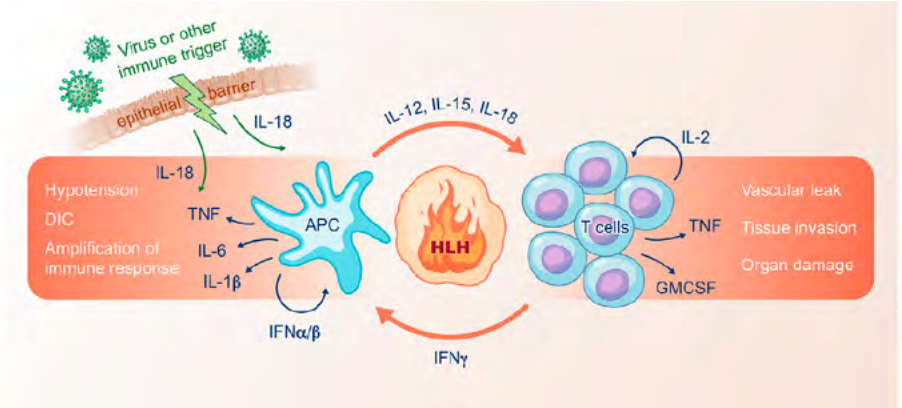
1. Trabolsi A. et al. 2642 Predictors and Timing of Venous Thromboembolism in Lymphoma, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition
2. Shegling Ma et al. 565 Develompent and External Validation of a Lymphoma-Specific Venous Thromboembolism Risk Assesment Model, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition
3. Chiu J et al. 1273 Development of Combined Risk Assesment Model for venous Thromboembolism and Bleeding in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition
4. Lee BH etz al. 1270 The Risk of Venous Thrombosis for Erythropoiesis Stimulationg Agents and Blood Transfusions in Cancer Patients: A Nationwide Population-Based Study in Korea, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition
5. Pesesku AM et al. 4028 Treatment Complications of Venous Thromboembolism in Patients with Central Nervous System Tumors, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition
6. Elantably D et al. 2632 Validation of the Plasmic Score and Development of a Novel Predictive Model for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Exploring Socioeconomic Disparities and Outcomes, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition
7. Coppo P et al. 2636, Caplacizumab Frontline Added to Therapeutic Plasma Exchange and Immunosuppression Prevents Unfavorable Outcomes in Immune-Mediated TTP: An international Real-World Study of the TTP-IWG (The Capla 500 Project), The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition
8. Kühne L et al. Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Therapeutic Plasma Exchange: Analysis of efficacy and Safety Data, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition
9. Masias C et al. Pregnancy and Immune Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP); A Descriptive Analysis from U.S. Thromboticv Microangiopathy (USTMA) Registry, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition

10. Scully M et al. Recombinant ADAMTS13 for the Treatment of Acute TTP Event in Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Results from the Phase 3 Randomized, Controlled, Crossover Study and the Phase 3b Continuation Study, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition
11. Patel M et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis to Demonstrate the Link of Causality between ADAMTS13 and the Clinical Effects of Recombinant ADAMTS13 Compared to Plasma-Based Therapies, The abstract book of 65th ASH Annual Meeting & Exposition

E06
Diagnostika a léčba hemofagocytující lymfohistiocytózy

Jan Starý
Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol, Praha

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) je syndrom nepřiměřeně silné zánětlivé odpovědi vyvolaný excesivní aktivací lymfocytů a makrofágů s následnou nadprodukcí cytokinů, které způsobují život ohrožující orgánové poškození. Spouštěčem je často virová infekce, méně často infekce bakteriální, ale spouštěč nemusí být prokázán. Schematické zobrazení etiopatogeneze HLH je na obrázku 1.



Obrázek 1. **Zobrazení cytokinové bouře s následným poškozením orgánů a tkání.** Virus či jiný spouštěč aktivuje epiteliální buňky, které produkují IL-18 a ten aktivuje antigen prezentující buňky (APC), což má za následek další produkci IL-18, IL-1β, IL-6, TNF a IFNα/β a zesílení imunitní odpovědi. APC dále produkují IL-12, IL-15, které spolu s IL-18 indukují aktivaci CD8+ T lymfocytů a ty následně tvoří a secernují IL-2, TNF, GM-CSF a především IFNγ a způsobují orgánové poškození. Aktivované T lymfocyty nejsou schopny eliminovat aktivované APC a důsledkem je cytokinová bouře. *Modifikováno podle: Ehl S, et al. Is neutralization of IFN-γ suffiucient to control inflammation in HLH? Ped Blood Cancer 2020; 68:e28886*

Syndrom se manifestuje horečkou, hyperferitinémií, cytopenií postihující více krevních linií, hepatosplenomegalií a dalšími projevy cytokinové bouře (*Canna SW, JACI 2020*). Včasná diagnóza a neodkladná léčba jsou základním předpokladem zvládnutí ataky tohoto závažného onemocnění (*Hines MR, Crit Care Med 2022*).

Základní rozdělení HLH na primární a sekundární onemocnění se nachází v *tabulce 1*.

Tabulka 1. **Základní rozdělení HLH.**

A. Primární HLH:

1. Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza (FHL)

FHL2: mutace genu *PRF* (10q21-22)
FHL3: mutace genu *UNC13D* (*Munc13-4*) (17q25)
FHL4: mutace genu *STX11* (6q24)
FHL5: mutace genu *STXBP2* (*Munc18-2*) (19p13)

2. Chediakův- Higashiho syndrom: mutace genu *LYST* (1q42-43)
3. Griscelliho syndrom: mutace genu *RAB27A* (15q21)
4. Lymfoproliferativní syndrom vázaný na X-chromozom (XLP)

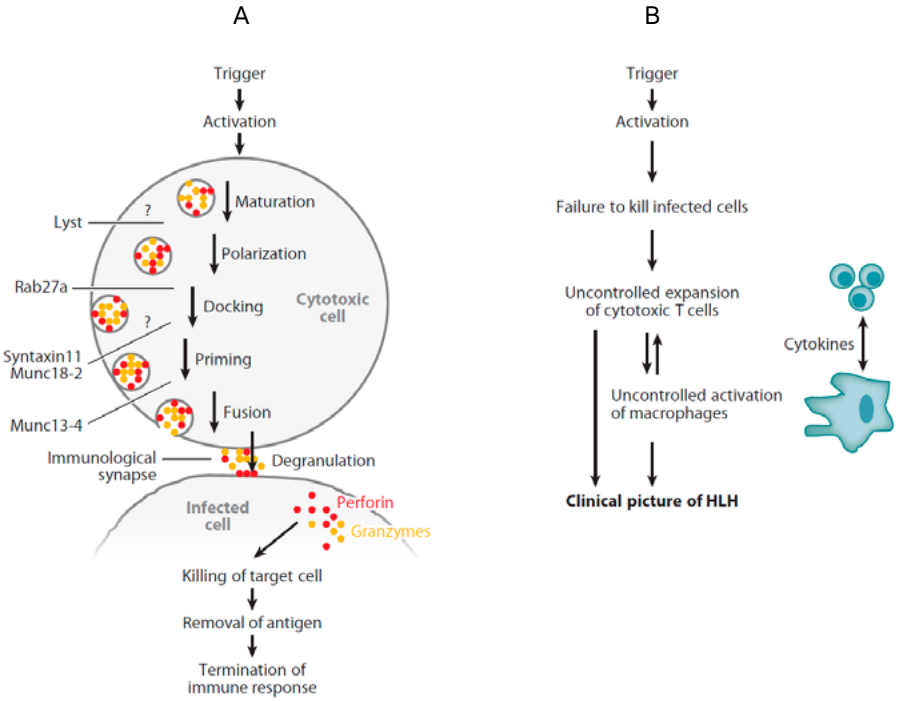
XLP 1 – mutace *SH2D1A* (*SAP*) (Xq24-25)
XIAP – mutace *BIRC4* (Xq25

B. Sekundární HLH/MAS

1. Infekce (viscerální leishmanióza, herpetické viry, adenoviry,..).
2. Maligní onemocnění (ALCL, DLBCL, periferní T-lymfom, akutní leukémie).
3. Syndrom aktivovaných makrofágů (MAS) komplikující systémová autoimunitní a autoinflamatorní onemocnění (sJIA, Stillova nemoc, SLE).
4. HLH komplikující léčbu CAR T- lymfocyty.
5. Dědičné poruchy metabolismu (Gaucherova choroba, Wolmanova nemoc, deficit lysozomální kyselé lipázy), vrozené a získané imunodeficience.

Z virů je nejčastěji vyvolavatelem HLH EBV, který může spustit HLH u jedinců bez prokázaného predisponujícího onemocnění, stejně jako vyvolat tuto nepřiměřenou zánětlivou reakci u jedinců s predisponujícím onemocněním, jako je genetický defekt – neschopnost produkovat perforin či spustit degranulaci NK buněk a cytotoxických T lymfocytů s následným uvolněním granzymu, vyvolávajícím apoptózu infekcí napadených buněk (*obr. 2*). Důsledkem je neschopnost CD8+ T lymfocytů eliminovat aktivované APC, což má za následek spirálu přetrvávající prezentace antigenu a aktivace T lymfocytů.

Obrázek 2. **Normální imunitní odpověď:** sekretorická granula v NK buňkách a cytotoxických lymfocytech obsahují granzym a perforin, které se uvolňují v reakci na infekci a likvidují antigen prezentující buňky.



Popis obrázku: A. Imunitní odpověď u normálních jedinců. B. Nekontrolovaná, neefektivní imunitní odpověď u pacientů s HLH. Perforin a granzym jsou secernovány cytotoxickými granuly a indukují apoptózu cílových buněk. Postupně dochází k polarizaci cytotoxických granul, dotyku s membránou, primingu a jejich fúzi s membránou. Geny mutované u FHL-3, FHL-4, FHL-5, Chediakova-Higashiho a Griscelliho syndromu kódují proteiny, které jsou pro tento proces klíčové. *Převzato z: Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Annu Rev Med. 2012;63:233-46.*

Primární imunodeficience spojené s rizikem HLH jsou uvedeny v *tabulce 1*. V České republice se vyskytuje FHL 2., 3. a 5. typu a Chediakův-Higashiho syndrom. FHL 4 a Griscelliho syndrom se vyskytují u Turků a Arabů. Chybění perforinu lze prokázat průtokovou cytometrií (FHL 2), ostatní podtypy FHL vykazují poruchu produkce sekrečních granul, kterou lze prokázat funkčním testem průtokovou cytometrií NK buněk. Diagnózu potvrdí průkaz mutace genů. FHL jsou autosomálně recesivní onemocnění, která se manifestují především u malých dětí- kojenců a batolat a bez rychle zahájené a účinné léčby kombinací kortikoidů, etoposidu a cyklosporinu A a následné alogenní transplantace krvetvorných buněk (HSCT) vedou k smrti již při první atace nebo při recidivě (*Canna SW Blood 2020*). Primární HLH se může výjimečně manifestovat u starších dětí, dospívajících i dospělých při výskytu hypomorfních mutací v genech spojených s onemocněním (*La Rosée P, Blood 2019*).

Diagnóza HLH je stanovena podle tzv. HLH 2004 kritérií (vypracovaných pro potřeby studie léčby primární HLH), která jsou uvedena na *tabulce 2*.

Tabulka 2: **HLH-2004 diagnostická kritéria**

1. Familiární onemocnění/známý genetický defekt
2. Klinická a laboratorní kritéria (5/8 splněno)

- Perzistující horečka
- Splenomegalie
- Cytopenie ≥ 2 linií
  - Hb < 90 g/l (v prvních 4 týdnech života < 120 g/l)
  - Trombocyty < 100 x 10^9/l
  - Neutrofily < 1 x 10^9/l
- Hypertriglyceridemie (> 3 mmol/l) a/nebo hypofibrinogenemie (<1,5 g/l)
- Feritin ≥ 500 µg/l
- sCD25 ≥ 2 400 U/ml
- Hemofagocytóza v kostní dřeni
- Defektní cytotoxická aktivita NK buněk (Stanovuje se v současnosti degranulačním testem průtokovou cytometrií. CD107 antigen se nachází na membráně cytolytických vesikul a jeho exprese na povrchu NK buněk se zvýší po uvolnění cytolytických granul. Senzitivita průkazu primární HLH je 94%, specificita 72%. Nahrazuje testy cytotoxicity NK buněk).

Komentář: Nerozliší primární a sekundární HLH.
Převzato z: Henter JI et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007 Feb;48(2):124-31.

Důležitými biomarkery extrémního zánětu jsou horečka, hyperferitinémie a vysoká hladina solubilního receptoru alfa pro interleukin 2 (sCD25), který je produkován aktivovanými T lymfocyty. Klinickými a laboratorními důsledky jsou cytopenie v periferní krvi, hypertriglyceridémie, hypofibrinogenémie a hemofagocytóza zmnoženými makrofágy kostní dřeně. Je třeba mít na mysli, že pacient nemusí splňovat požadovaná kritéria diagnózy HLH od začátku onemocnění, ale až v jeho průběhu. Primární imunodeficienci jako příčinu HLH prokážou funkční testy chyběním perforinu v lymfocytech, poruchou degranulace v NK buňkách, molekulárním vyšetřením panelem genů spojených s tímto onemocněním. Vzácný Chediakův-Higashiho syndrom má nález abnormální granulace v neutrofilech a lymfocytech a parciální albinizmus postižených dětí.

Lymfoproliferativní syndrom vázaný na X chromozom (XLP) je spojen s neschopností zvládnout EBV infekci v důsledku poruchy funkce cytotoxických lymfocytů a NK buněk s rozvojem fatální ataky HLH. Deficit na X-chromozom vázaného inhibitoru apoptózy (XIAP) vede k porušené regulaci inflamazómu nepřiměřeně aktivujícího zánětlivou kaskádu na podnět a důsledkem je HLH.

Nejčastějším spouštěčem syndromu nepřiměřené zánětlivé odpovědi je EB virus, který je schopen ji vyvolat i u jedinců bez predisponujícího onemocnění, častěji ale u dětí než u dospívajících a dospělých, u kterých musíme vždy vyloučit hematologickou malignitu, nejčastěji maligní lymfom (*El-Mallawany NK, Br J Haematol 2022*). Tito pacienti jsou indikováni k provedení PET-CT/MRI

a i opakovaným biopsiím zvětšených lymfatických uzlin (*Kumar A, Hematology Am Soc Hematol Edu Program 2023)*. HLH může být prvním projevem nádoru nebo komplikovat léčbu jako se to může stát u akutních leukémií. Z lymfomů se HLH častěji vyskytuje u anaplastického velkobuněčného lymfomu, jiných lymfomů z T/NK buněk, ale i u DLBCL a Hodgkinova lymfomu (*Löfstedt AH, Blood 2023*). Pro stanovení diagnózy HLH komplikující zhoubné nádory se uplatňují HLH-2004 diagnostická kritéria, ale s vědomím skutečnosti, že byla vytvořena pro primární HLH. Kombinace sCD25>3 900 U/ml a feritinu>1000 ng/ml je se senzitivitou 84% a specifitou 81% cenným biomarkerem pro diagnózu i predikci mortality HLH u maligních nádorů (*Zoref-Lorenz A, Blood 2022*). Na ASH 2023 prezentovala francouzská skupina rizikové skóre usnadňující predikci malignity u dospělých pacientů s HLH, které je založené na pěti parametrech: věku, výši IL-10, IL-18, TNFα a poměru CD4/CD8 lymfocytů (*Bloch C, Blood 2023).*

HLH může být prvním projevem systémových autoimunitních onemocnění nebo se vyskytnout v průběhu jejich léčby. Jedná se zejména o Stillovu nemoc dospělých, systémovou formu juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) a systémový lupus erytematodes (SLE). V těchto případech se pro HLH používá termín syndrom aktivovaných makrofágů (MAS) a má samostatná diagnostická kritéria odlišná od HLH-2004 kritérií využívaných pro diagnostiku primárních HLH a HLH spojených s maligním onemocněním, která se nachází v *tabulce 3* (*Shakoory B, Ann Rheum Dis 2023*). V diagnostice MAS u dospělých se rovněž uplatňuje tzv. H- skóre, které je uvedeno v *tabulce 4*. Hodnocené biomarkery nepřiměřené intenzity zánětlivé odpovědi a cytopenie v krevním obraze se pohybují v nižších hodnotách než je tomu u HLH-2004 diagnostických kritérií a důležité jsou trendy jejich poklesu či vzestupu, nejen absolutní hodnoty. Stillova nemoc dospělých a systémová forma juvenilní idiopatické artritidy u dětí jsou totožná onemocnění, lišící se pouze věkem nemocných. Diagnóza těchto autoinflamatorních onemocnění je *per exclusionem* po vyloučení infekce, malignity a jiných systémových autoimunitních onemocnění. Klinické a laboratorní projevy zahrnují horečku, bolesti kloubů (s i bez současné artritidy), bolesti hltanu, vyrážku, lymfadenopatii, hepato- a splenomegalii, serozitídy, leukocytózu, zvýšený CRP, zvýšené transaminázy a hyperferitinémii. Pro diagnózu se využívají Yamaguchiho kritéria (*Triggianese P, Int Emergency Med 2023)*. MAS syndrom se vyvíjí u 10% těchto pacientů, pacienti v riziku MAS mají vyšší rizikové skóre tíže Stillovy nemoci.

Tabulka 3. **Diagnostická kritéria syndromu aktivovaných makrofágů (MAS).**

2016 kritéria pro MAS u systémové formy juvenilní idiopatické artritidy.
Klinická a laboratorní diagnóza
Pacienti mají suspektní nebo známou diagnózu systémové JIA
- Horečka
- Feritin > 684 ng/ml (> 684 µg/l)

Plus dva příznaky z následujících:
- Trombocyty ≤ 181 × 10^9/l
- AST > 48 U/l
- Triglyceridy > 156 mg/dl (> 1.76 mmol/l)
- Fibrinogen ≤ 360 mg/dl (≤ 3.60 g/l)

Diagnostická kritéria MAS u juvenilní formy SLE
Je vyžadováno jedno klinické a dvě laboratorní kritéria
Klinická kritéria
- Horečka (> 38°C)
- Hepatomegalie (≥ 3 cm pod oblouk žeberní)
- Splenomegalie (≥ 3 cm pod oblouk žeberní)
- Hemoragická diatéza (purpura, snadná tvorba hematomů nebo slizniční krvácení)
- Postižení CNS (dráždivost, dezorientace, letargie, bolest hlavy, křeče, koma)

Laboratorní kritéria
- Cytopenie postihující dvě nebo více buněčných linií (Leukocyty ≤ 4.0 × 109/l, hemoglobin ≤ 90 g/l nebo trombocyty ≤ 50 × 109/l)
- Vzestup AST > 40 U/l
- Vzestup LD > 567 U/l
- Hypofibrinogenemie (fibrinogen ≤ 1.5 g/l)

- Hypertriglyceridemie (triglyceridy > 178 mg/l)
- Hyperferitinemie (feritin > 500 µg/l)

Převzato z: Ravelli A et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2016; 75: 481-489 a Parodi A et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematodes: a multinational multicenter study of thirty eight patients. Arthritis Rheum 2009; 60: 3388-3399.

Tabulka 4. **H- skóre**

Parametr	Skóre (body)
- Probíhající IST	0(ne) nebo 18(ano)
- Horečka	0(<38,4), 33(38,4-39,4), 49(>39,4)
- Organomegalie	0(ne), 23 (H- nebo S-megalie), 38 (HS megalie)
- Počet cytopenií	0(1 linie), 24(2 linie), 34 (3 linie)
- Feritin (µg/l)	0(<2000), 35 (2-6000), 50(>6000)
- Triglyceridy(mmol/l)	0(<1,5), 44(1,5-4), 64(>4)
- Fibrinogen (g/l)	0(>2,5), 30(<2,5)
- AST (U/l)	0(<30), 19(≥30)
- Hemofagocytóza v KD	0(ne), 35(ano)

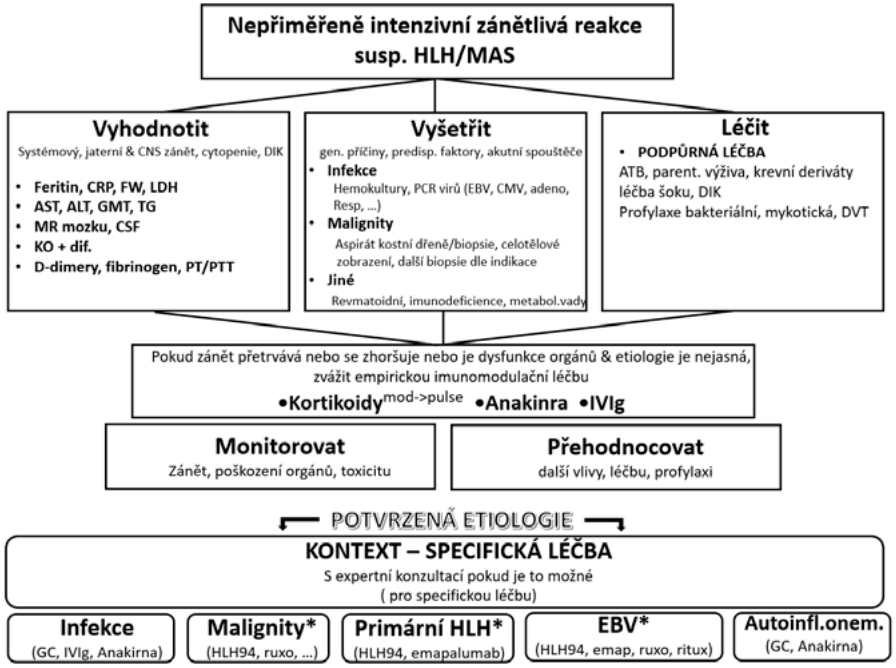
Skóre > 169 senzitivita 93% a specifita 86%, správně zařazeno 90% pacientů. Vhodné zejména pro dospělé s MAS při systémových autoimunitních onemocněních.

Převzato z: Fardet L et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. Am J Clin Pathol 2016; 145: 862-870.

Pacienti s těžkým průběhem sekundární HLH komplikující virová onemocnění, malignity nebo systémové autoimunity mají častěji nález variant genů postižených u primární HLH (*Bloch C, JACI 2023*). Na mysli je třeba mít HLH v diferenciální diagnóze dospělých pacientů ležících na jednotkách intenzivní péče se sepsí, cytopeniemi a multiorgánovým selháním nereagující na standardní léčbu. Sepse může být spouštěčem HLH (*La Rosée P, Blood 2019*). Ataka HLH může v podobě těžké formy cytokinového syndromu komplikovat léčbu leukémií a lymfomů CAR-T lymfocyty.

Diagnostický postup při podezření na HLH a léčebné přístupy k jednotlivým formám nemoci jsou shrnuty v *tabulce 5* (*Shakoory B, Ann Rheum Dis 2023*).

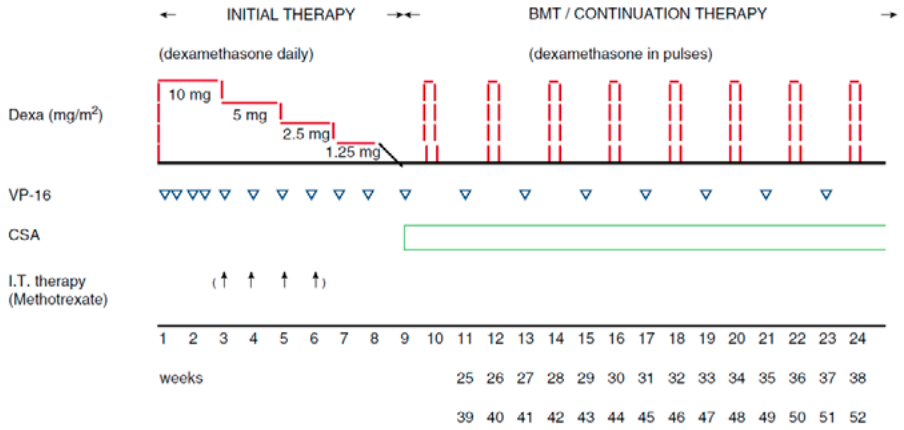
Tabulka 5. **Souhrn diagnostického a léčebného přístupu k suspektní a potvrzené HLH.**



Modifikováno podle Shakoory B et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage ativation syndrome (HLH/MAS). Ann Rheum Dis 2023; 82: 1271-1285.

Protože se jedná o akutní onemocnění hrozící multiorgánovým selháním, je po splnění kritérií HLH nutná léčba i před stanovením diagnózy základního onemocnění, která je často opožděná pro překryv příznaků s jinými systémovými nemocemi. Lékem první volby jsou kortikoidy, které se při progresi stavu kombinují s anakinrou (antagonista receptoru pro IL-1), ev. s vysokodávkovanými imunoglobuliny. Je třeba mít na mysli, že léčba ataky HLH kortikoidy může zastřít diagnózu lymfomu (*Zoref-Lorenz A, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2023*). Jedná-li se o HLH asociovanou s infekcí nebo autoimunitním onemocněním, pokračuje se v této léčbě. Součástí cytokinové bouře je u HLH zvýšená produkce IL-1. Blokáda jeho receptoru anakinrou je proto rozumnou léčebnou strategií a pro zvládnutí MAS jsou často nutné vysoké dávky léku. Výjimku tvoří leishmanióza, kterou se naši občané nakazí při svých dovolených v Středomoří, a která vyžaduje léčbu liposomálním amfotericinem B. Nedaří-li se infekcí nebo autoimunitou vyvolanou HLH dostat pod kontrolu, je nutné k léčbě ve výjimečných případech přidat etoposid jako v protokolu HLH-94, jehož schéma se nachází v *obrázku 3*. Kombinace dexametazonu a etoposidu likviduje APC a CD8+ T lymfocyty a významně tak snižuje produkci zánětlivých cytokinů a tlumí tak nepřiměřenou intenzitu zánětlivé odpovědi s orgánovým poškozením.

Obrázek 3. **Protokol HLH-94.**



Převzato z: Henter JI et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007 Feb;48(2):124-31.

Iniciální schéma podání etoposidu je u dětí 150 mg /m² 2x týdně. Pro dospělé je ale ve srovnání s dětmi vhodné podávat etoposid 1x týdně a v nižší dávce 100 nebo jen 50 mg/m² u starších pacientů (*Ehl S, J Allergy Clin Immunol Pract 2018*). HLH komplikující krevní malignity vyžaduje k zvládnutí zahájit léčbu podle protokolu HLH-94 a po zvládnutí ataky pokračovat v léčbě zaměřené na základní onemocnění. Prognóza je u dospělých pacientů přesto špatná s pravděpodobností dvouletého přežití pouze 25% v recentní švédské práci (*Löfstedt AH, Blood 2023*). Děti s familiární hemofagocytující lymfohistiocytózou a jinými formami primární HLH vyžadují léčbu podle HLH-94 protokolu a po dosažení kompletní nebo parciální remise alogenní myeloablativní HSCT s redukovanou toxicitou (klíčovými léky jsou v přípravném režimu busulfan nebo treosulfan), která je podmínkou vyléčení jejich primární imunodeficience. Ataka HLH je indikací k alogenní HSCT i u dětí s XLP a XIAP, jejichž

klinické projevy onemocnění mohou být různorodější. Šance na vyléčení dětí s primární HLH stoupla při tomto postupu (imunosupresivní léčba s etoposidem a časná alogenní HSCT) na 77% (*Böhm S, Blood 2023*).

Důležitou součástí monitorování pacientů je průkaz postižení CNS (křeče, změny bílé hmoty na MRI, lymfocytóza v mozkomíšním moku) vyžadující neodkladnou intratekální aplikaci metotrexátu ve snaze zabránit dlouhodobým následkům. U dětí s primární HLH, ale i u některých dospělých nemusí léčba podle HLH-94 dosáhnout remise nemoci nebo může ve fázi poklesu dávky kortikoidů a etoposidu dojít k relapsu HLH. Biomarkery nedostatečné odpovědi na léčbu s nepříznivým prognostickým významem jsou po týdnu léčby méně než 25% pokles iniciální hodnoty sCD25, spolu s absolutní hodnotou sCD25, výší trombocytů, lymfocytů a urey. Nález více než 3 těchto prognostických nepříznivých znaků je spojen s vysokým rizikem úmrtí (*Verkamp B, Blood Advances 2023*). Léčbou druhé volby při progresi nemoci nebo relapsu je podání monoklonální protilátky emapalumabu proti interferonu gama, jehož produkce je při atace HLH zvýšená (*Allen C, Blood 2023*). Produkci cytokinů rovněž snižuje alemtuzumab, který účinně depletuje T lymfocyty a NK buňky, které mají na svém povrchu antigen CD52. Dalším lékem ověřovaným v léčbě refrakterní, progredující a relabující nemoci je ruxolitinib, který inhibicí JAK/STAT dráhy blokuje aktivaci T lymfocytů a tím produkci cytokinů.

Závěr: Bez rychlé diagnózy a odpovídající léčby může být průběh HLH fatální, ale vzhledem k vzácnosti a různorodosti HLH je diagnóza obtížná a často opožděná. Včasná diagnóza spouštěče tohoto syndromu jakým jsou infekce nebo malignity je pro zlepšení osudu pacientů klíčová, protože nevhodná léčba může jejich prognózu negativně ovlivnit. Vyšetření hladin feritinu a sCD25 může diagnózu HLH zejména u maligních onemocnění urychlit a má i prognostický význam. Pacienti s primární HLH vyžadují intenzivní léčbu a jsou většinou indikováni k alogenní HSCT. Léčbu HLH je často nutné zahájit před stanovením diagnózy predisponujícího onemocnění. Léčbou první volby může v takové situaci být kombinace kortikosteroidů a anakinra.

Literatura

Allen CE, Blood 2023, 142 (Supplement 1): 3909.
Bloch C, et al. 2023, J Allergy Clin Immunol Sep 9:S0091-6749(23)01109-0.
Bloch C, et al. Blood 2023, 142 (Supplement 1):1164.
Böhm S, et al. 2023, Blood Nov 22:blood.2023022281.
Canna SW, Marsh RA. 2020, Blood 135:1332-1343.
Canna SW, Cron RQ. 2020, J Allergy Clin Immunol 146:949-959.
Ehl S, et al. 2018, J Allergy Clin Immunol Pract 6:1508-1517.
El-Mallawany NK, et al. 2022, Br J Haematol 196:31-44.
Henter JI, et al. 2007, Pediatr Blood Cancer 48:124-31.
Hines MR, et al. 2022, Crit Care Med 50:860-872.
Janka GE. 2012, Annu Rev Med 63:233-46.
Kumar A, et al. 2023, Hematology Am Soc Hematol Edu Program 1:31-36.
La Rosée P, et al. 2019, Blood 133:2465-2477.
Löfstedt AH, et al. 2023, Blood Aug 18:blood.2023020715.
Shakoory B, et al. 2023, Ann Rheum Dis 82:1271-1285.
Triggianese P, at al. 2023, Int Emergency Med 18: 2231-2243.
Verkamp B, et al. 2023, Blood Adv 7:7258-7269.
Zoref-Lorenz A, et al. 2022, Blood 139:1098-1110.
Zoref-Lorenz A, et al. 2023, Hematology Am Soc Hematol Edu Program 1: 259-266.

E10
AML ve světle ASH 2023

Pavel Jindra
FN Plzeň

Sjezd americké hematologické společnosti (ASH) v roce 2023 potvrdil, že éra jisté terapeutické stagnace v přístupu k pacientům s akutní myeloidní leukémií (AML) je již dávno minulostí a přibližně od počátku 3. dekády našeho století probíhá v léčbě AML podobně bouřlivý vývoj jako u ostatních hematologických

malignit (CLL, myelom, B-NHL). Jestliže do roku 2017 existoval jednoduchý algoritmus únosný/neúnosný k intenzívní chemoterapii podle toho buď indukce „7+3" s následnou konsolidací vysokými dávkami ara-C (HDAC) +/- alogenní transplantace krvetvorných buněk (aloTKB), případně při neúnosnosti pak symptomatická či paliativní léčba nízkými dávkami ara-c, v posledních přibližně 5 letech se situace razantně mění. Pokroky v molekulárně genetické charakterizaci AML (dané především nástupem NGS) doprovázené nástupem nových cílených léčiv (většinou přímo ovlivňující patogenetické dráhy) zásadně nabouraly dosavadní paradigma. Midostaurin (popřípadě další tyrozinkinázové inhibitory) a gentuzumab ozogamicin (GO) prokázaly výrazný benefit u (mladších) pacientů s FLT3mut AML, respektive AML prognosticky příznivého rizika (méně výrazně i u středního rizika) a jsou již součástí standardní léčby. U starších pacientů na druhou stranu studie VIALE-A prokázala zásadní přínos kombinace venetoclaxu s azacytidinem v přežití u této skupiny nemocných (de facto jde o většinu nemocných s dg. AML). Kombinace venetoclax+azacitidine (ven-aza) se tak stala standardem léčby starších či nemocných „neúnosných" k chemoterapii. Klinická účinnost této kombinace logicky vedla k hypotéze, zdali by nemohla být stavebním kamenem i u mladších „fit" pacientů, respektive zdali by nemohla být lepším „partnerem" u cílených léků než klasická chemoterapie (IC). Tyto otázky spolu s daty nových zkoumaných léků/molekul byly samozřejmě jedním z hlavních témat kongresu. Řada prací se také věnovala patogenezi AML, dynamice mutací a cytogenetických změn od diagnózy k relapsu, respektive dalšímu upřesnění významu jednotlivých mutací/cytogenetických změn. V prezentaci se primárně budu věnovat sdělením s potenciálem bezprostředního ovlivnění aktuální klinické praxe v ČR. Tedy například přesahem režimu ven +/- aza k mladším AML nemocným, respektive jeho kombinací s cílenou léčbou či klasickou chemoterapií, popřípadě i recentním datům u již dostupných molekul (např. ivosidenib, GO). Nové molekuly, které zatím nepřekročily rámec klinických studií fáze I/II budou zmíněny pouze okrajově a výběrově.

Léčba 1. linie (nově diagnostikované – ND AML):

Pokud jde o režim ven-aza u mladších nemocných, pak bohužel nadále chybí data prospektivních randomizovaných studií srovnávající ho s konvenční chemoterapií (výsledky studie NCT04801797,vedené dr. Fathim, jakož i dalších podobných studií – SAL/HOVON, MM1YA-CTG01, MM1YA-S01 - zatím nebyly publikovány). I proto jsou všechna data observační/retrospektivní, nerandomizovaná a přes snahu o kontrolu pomocí propensity skóre („propensity score matching") je jejich důkazní síla relativně malá. Jako příklad lze uvést práci Mims et al (abstrakt 550) retrospektivně srovnávající pacienty po konvenční chemoterapii s následným udržovacím perorálním azacytidinem s kohortou léčenou režimem ven-aza. Pacienti léčení IC+p.o aza měli všechny parametry přežití lepší než pacienti léčení ven-aza. Tato práce spolu s dalšími dokládá, že potenciál konvenční chemoterapie obzvláště v kombinaci s jinou léčbou či udržovací léčbou zdaleka není vyčerpán. Ilustrací aktuálních nejasností v léčbě AML jsou práce zabývající se léčbou nově dg. NPM1mut. AML. Přes opakovaně doloženou výbornou citlivost NPM1mut. AML k režimu ven-aza, Bewersdorf et. al (abstrakt 2964) neprokázal jakýkoliv přínos tohoto režimu oproti IC, naopak, v multivariantní analýze byla léčba ven-aza negativním prediktorem přežití (HR 2,0; 1,23-3,26, p=0,006). Podle výsledků britských studií AML17&19 u stejné skupiny NPM1mut pacientů byla v případě MRD negativity po 2. cyklu chemoterapie alogenní transplantace nepřínosná a to i překvapivě u pacientů se současnou FLT3-ITD mutací (Othman, abstrakt 0425). Pokud zůstaneme ještě u skupiny NPM1pos AML, pak Gener-Ricos et al. (abstrakt 957) doložili, že i podskupina s blasty <20% (tzv."oligo" AML) profituje z chemoterapie silné intenzity a v případě sekundární etiologie pak i z transplantace. Bill et al (abstrakt 721) zase prokázal, že přítomnost mutací sekundárního typu u NPM1mut AML (např. ASXL, SRSF2, STAG2, EZH2 apod.) neovlivňují jejich příznivou prognózu, jsou-li léčeni IC.

Diskutovanou otázkou ukončení/přerušení léčby ven-aza se zabývala práce Garciaze et al (STOP-VEN study, abstrakt 161). Ta analyzovala osudy 62 pacientů léčených ven-aza, kteří dosáhli odpovědi a měli zastavenou léčby z jiných důvodů, než byla progrese, přičemž vysazení muselo trvat alespoň

3 měsíce. Ve většině případů byla důvodem vysazení hematologická toxicita (58%). U 59% pacientů došlo ke korekci cytopenie a medián trvání „treatment–free" remise byl 16 měsíců. Medián OS celé skupiny nemocných pak byl 44 měsíců, přičemž u podskupiny nemocných přerušivších léčbu v MRD negativitě nebyl medián OS dosažen a 2-roky pravděpodobnost OS byla 80%. U 11 nemocných byla léčba znovu nasazena pro relaps a 27,3% dosáhlo opět CRc (CR + CRi). Zdá se, že především u skupiny nemocných dosáhnuvších MRD negativity může být léčba ven-aza bezpečně ukončena a tato hypotéza bude testována v prospektivní studii.

Řada originálních prací či edukačních prezentací navazovala na data z kongresu EHA 2023. Konkrétně šlo především o účinnost quizartinibu, jehož benefit se zdá být vyjádřen především u mladších < 60 let a u příznivého/středního rizika ELN (Erba et al., abstrakt 972). Přínosem pro klinickou praxi bylo i sdělení Gangat N. et al. (abstrakt 591), které na souboru více než 300 pacientů léčených režimem ven-aza analyzovala prediktory přežití, kdy nedosažení CR/CRi, přítomnost nepříznivého karyotypu, TP 53 mutace a nepřítomnost IDH2 mutace byly zásadními nepříznivými faktory. Na základě jejich přítomnosti/nepřítomnosti pak bylo vytvořeno prognostické skóre definující pravděpodobnost přežití pro daného pacienta. V jiném sdělení (Berton et al, abstrakt 2848) byla přítomnost SRSF2mutace u pacientů léčených stejným režimem ven-aza, zjištěna jako výrazně prognosticky nepříznivá (medián OS 5 měsíců), dokonce srovnatelná s TP53 mutací.

Podíváme-li se se na jiné režimy než je ven-aza, pak zdá, že IDH1 inhibitory (konkrétně ivosidenib - ivo, z nových pak olutasidenib) mají stále silnější data o jejich efektivitě a bezpečnosti. Pacienti léčení kombinací Ivo-aza měli signifikantně vyšší podíl CR/CRi a delší EFS než pacienti léčení režimem ven-aza, navíc s nižším rizikem komplikací (Smith et al, abstrakt 971). DiNardo et al prokázala dokonce dosažení MRD negativity u 30% nemocných léčených ivo-aza (abstrakt 4305). Tato zjištění naznačují, že režim ivo+aza by měl být zvažován jako standardní léčba 1. linie u IDH1mut AML, což na druhou stranu bude vyžadovat co nejrychlejší dostupnost výsledku NGS testování. Podobně se zdá, že liposomální cytarabine/daunorubicin (CPX351) bude mít výraznější roli nejen u sekundárních/MRC AML jak naznačuje pilotní studie fáze I Ganzela et. al (abstrakt 2892). Zde byli pacienti s nízce/středně rizikovou AML léčeni CPX351 +/- gentuzumabem a 100% pacientů dosáhlo po 1. indukci CR, z toho 38% dokonce MRD negativity.

Z nových experimentálních či u nás dosud nedostupných léků s daty v 1. linii léčby AML bych zmínil „triple" kombinaci quizartinib-ven-decitabin, která v primoléčbě FLT3-ITDmut AML dosáhla 100% CRc (CR + CRi) s nedosažením mediánu OS a bez zásadnější toxicity (Yilmaz et al., abstrakt 158). Prezentována byla dále řada předběžných výsledků s ASTX727 (decitabine/cedazuridine) v kombinaci s venetoclaxem a další cílenou léčbou (ivosidenibem, enasidenib, gilterinib). Zmiňovat podrobněji tato předběžná data ze studií fáze I je nad rámec tohoto sdělení.

Léčba 2. linie (refrakterní/relabované – R/R AML):
Ve sděleních věnovaných R/R AML logicky relativně dominovaly výsledky protokolů, které zkoumaly venetoklaxové režimy v nejrůznějších kombinacích ať již s jinými cílenými léky (nejčastěji v tzv tripletech) či s konvenční chemoterapií. Samozřejmě zcela nové experimentální léky měly u této skupiny nemocných logicky také větší zastoupení.

Již zmíněný triplet quizartinib-ven-decitabine (abstrakt 158) dosáhl u těžce předléčených R/R AML s FLT3-ID (37% s přechozí aloSCT) 65% CRc s mediánem OS 7,5 měsíců a 1 rok pravděpodobností přežití 25%. Německá SAL skupina prezentovala slibné výsledky studie RELAX, která kombinovala venetoclax s intenzívním chemoterapeutickým režimem HAM (vysoké dávky cytosaru a mitoxantron). Ve vysoce rizikové skupině (1/4 s relapsem po aloSCT) zaznamenali 82% CRc (část dokonce MRD negativních) s mediánem přežití 9 měsíců a pravděpodobností přežití v 1 roce 60%. Velice povzbuzující byla velmi nízká mortalita (pouze 5,2% ve 2 měsících) a vysoká pravděpodobnost následného provedení aloSCT (71%).

Pokud jde o nové, zatím experimentální léky tak zde se nejnadějnější zdá skupina tzv. menin inhibitorů (revumenib, zitomenib) které cílí na pacienty s KMT2A, NPM1 nebo NUP98 mutací. V kombinaci s venetoclaxem a ASTX727 (decitabine/cedazuridine), dosáhly u R/R AML s výše uvedenými mutacemi nadějné výsledky, navíc jde o kompletně perorální režim (Issa et al, abstrakt 58). Slibné výsledky byly dosaženy i s kovalentním menin inhibitorem Bmf-219 (Lancet et al, abstrakt 2916) či jiným menin inhibitorem DSP-5336. Z dalších nadějných molekul bych jen zmínil ASTX727 (decitabine/cedazuridine) v kombinaci s venetoclaxem (Maiti et al., abstrakt 4289).

Bohužel, na rozdíl od lymfatických malignit, u AML (ND či R/R) stále nedošlo k průlomu buněčné terapie (CAR-T, NK-CAR) či dalších (konjugátů či bispecifických) protilátek do praxe či alespoň do pokročilejších fází klinických studií. Zmíním jen selektivně a telegraficky některé nadějné molekuly, k nimž patří anti CD123 konjugovaná protilátka pivekimab sunirine (Daver et al., abstrakt 2906), SL-172154 (CD47 inhibitor, Daver et al., abstrakt 4278), SAR443579 – CD123 NK cell engager (Bajel et al, abstrakt 3474), tagraxofusp (anti CD123, Minetto et al., abstrakt 2918) či anti-CD71 konjugát (Garciaz et al., abstrakt 4290).

Z buněčné terapie jde pak o alogenní NK buňky (Abhishek et al., abstrakt 4863), VCAR33 (donor-derived anti CD-33, Sah et al. abstrakt 4862) či NKX101, což je CAR-NK konstrukt (Sauter et al, abstrakt 2097).

Pokud bych měl souhrn nějak uzavřít, tak bych citoval jednoho z přednášejících – „the future of AML treatment is bright but unsettled“. Každopádně po letech stagnace zažíváme explozi nových postupů s typickým směřováním k personalizaci léčby. Je šance, že v blízké budoucnosti budeme schopni vyléčit většinu pacientů s AML.

E11
T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem – novinky v terapii lymfomů

Kamila Polgárová
1. IK VFN a 1. LF UK

T-lymfocyty (T-ly) s chimérickým antigenním receptorem (CAR) – konstruktem umožňujícím aktivaci imunokompetentních buněk po vazbě na cílový antigen, přinesly revoluci v terapii hematologických malignit. První důkazy o efektivitě tohoto konceptu sahají do přelomu 80-90 let 20. století (1); trvalo však více jak 20 let, než se tato terapie dostala do klinické praxe. V roce 2021, po publikaci výsledků studie ZUMA-7 (2), která prokázala lepší efektivitu axicabtagene-ciloleucelu (axi-celu) v 2. linii terapie DLBCL v časném relapsu ve srovnání s autologní transplantací jako standardem terapie, pak došlo ke skutečné změně paradigmatu v léčbě agresivních B-NHL. Aktuálně jsou lékovými agenturami pro terapii B-NHL v různých fázích léčby schválené následující produkty (abecedně): axi-cel (pro DLBCL, PMBL, FL), brexucabtage autoleucel (brexu-cel; pro B-ALL, MCL), lisocabtagene maraleucel (liso-cel; pro DLBCL) a tisagenlecleucel (tisa-cel; B-ALL, DLBCL, FL). Od zavedení CAR T-ly do konvenční klinické praxe již uplynulo více jak 6 let, kterým navíc předcházelo rozsáhlé klinické testování. K dispozici je tedy i mnoho dat z reálného světa, které v různé míře potvrzují ve studiích pozorovanou efektivitu i toxicitu (3). V tomto kontextu se aktuálně objevuje především snaha o identifikaci rizikových faktorů predisponujících pacienty k selhání terapie a/nebo k závažnějším nežádoucím účinkům a možnosti intervenčních strategií. Současně se objevují nové generace CAR buněčných produktů s kombinovanými antigenními cíli, s bezpečnostními vypínači, či produkty alogenního původu, a to jak na úrovni experimentálních dat, tak ve fázi klinického zkoušení (4).

Rozsáhlá pozornost se věnuje faktorům definujícím efektivitu aktuálně dostupných CAR T-ly produktům a možnostem jejich ovlivnění. Již v předchozích 2 letech bylo zařazení do tzv. inflamatorního clustru popsáno jako rizikové z komplikací – akutních i dlouhodobých vč. protrahovaných cytopenií (5), i ze

selhání terapie (6). Recentně byl popsán model založen na hodnocení 14 parametrů (mimo jiné feritin, CRP, albumin, LDH, TNFa, IL6, atd) měřených před a v den podání. Pacienti (léčení axi-celem ve studiích ZUMA-1 a ZUMA-7), kteří byli v tomto modelu rozděleni to inflamatorního clustru, měli menší naději dosáhnout kompletní remise a kratší čas do progrese (7). S ohledem na rozsah hodnocených parametrů je klinické využití tohoto prediktivního modelu v reálné praxi sporné. Poukazuje však na to, jak důležitý je kontext zánětlivého prostředí a specifického imunitního milleau, jistě ovlivněného hematologickým onemocněním i jeho předchozí léčbou, pro efektivitu buněčné terapie. Tu je možno ovlivnit na různých úrovních. Významným trendem ke kupř. využití bispecifických CAR T-ly. Kupř. produkt C-CAR039 – autologní antiCD20/CD19 CAR T-ly vedl k dosažení kompletní remise u 37 z 43 významně předléčených pacientů s DLBCL; toxicita byla očekávaná (8). Méně zralá data jsou k dispozici k terapii CAR T-ly 3. generace. Aktuálně byl publikován osud 21 pacientů s LBCL léčených ve studii ENABLE (NCT04049513) pomocí anti-CD19 CAR s CD28 a TLR2 kostimulační doménou (9). Padesát jedna procent dosáhlo kompletní remise; na rozdíl od aktuálně dostupných produktů však nebyla pozorována žádná neurotixicita, ani cytokinová bouře st. ≥ 3.

Data z terapie B-NHL pomocí CAR T-ly jsou poměrně rozsáhlá a neustále přibývají další. Naopak pacienti s T-buněčnými malignitami představují potřebnou populaci, které terapeutické možnosti jsou, s ohledem na chemorefrakteritu a agresivitu těchto onemocnění, omezené. Terapie T-buněčných malignit CAR T-ly má však několik limitů; jedním z nich je riziko fratricídy („bratrovraždy"), dalším pak riziko kontaminace terapeutického produktu maligními T-lymfocyty vč. rizika jejich transdukce (10).

Existují různé metody, jak se těmto komplikacícm vyhnout. Příkladem je CD2 cílený konstrukt 2. generace s kostimulační doménou 4-1BB exprimovaný na CD2 KO T-ly (11). CD2 antigen je široce exprimován na celé řade T-buněčných malignit (70-90% v závislosti od podtypu T-NHL); jako panT antigen je však prakticky univerzálně exprimován i na zdravých T-ly. U T-ly exprimujících CD2 (CD2WT) proto po trandsukci anti-CD2 CAR konstruktem dochází k rozsáhlé fratricídě, která znemožňuje adekvátní expanzi; na rozdíl od CD2WT T-ly nebyla u CD2 KO T-ly v expanzní fáze ex vivo pozorována fratricída prakticky žádná. Takto vytvořené CAR T-ly byly efektivní jak in vitro, tak v PDX (patient-derived-xenograft) modelech (11). Zdali se tato experimentální efektivita přesune i do efektivnity klinické ukáže až čas.

Do klinického zkoušení (NCT04984356) se naopak již dostal produkt WU-CART-007 – CD7 cílený CAR T-ly produkt 2. generace s expresi CAR na alogenních T-lymfocytech s CRISPR/Cas9 deletovanou CD7 (k zamezení fratricídy) a TCRa (k zamezení aloreaktivity). Recentně byly prezentovány výsledky z terapie 18 těžce předléčených pacientů s T-ALL/LBL léčených WU-CART-007 v různých dávkách. Kompletní remise bylo dosaženo u 58% pacientů, nicméně trvání odpovědi bylo u většiny z nich krátké; část po dosažení remise absolvovala allogenní transplantaci. Studie je zatím v časných fázích a data jsou nezralá; nábor pacientů pokračuje a očekává se, že při použití optimalizovaných dávkovacích schémat počet i délka dosažených odpovědí stoupne (12).

Jak je vidět, v oblasti buněčné terapie dochází neustále k rozsáhlému a prudkému pokroku, který přináší nové léčebné strategie snižuje toxicitu a/nebo yvz3uje efektivitu těch stávajících. Již nyní tento pokrok vedl ke změnám v terapeutickém přístupu k některým typům hematologických malignit. Lze očekávat, že další vývoj zvýší bezpečnost i efektivitu této terapie a posune její využití do časnějších fází léčby. Nezodpovězenou otázkou zatím zůstává nejvhodnější sekvence jednotlivých léčebných modalit v kontextu dalších aktuálně dostupných terapeutických možností.

Reference

1) Capbell KM et al. 2022. *Nat Rev Clin Oncol 20: 359–371*
2) Locke FL et al. 2022. *NEJM 386:640-654*
3) Jacobson CA et al. 2023. *Transplant Cell Ther 27:S2666-6367*
4) Tomasik J et al. 2022. *Front Immunol. 13:1034707*
5) Rejeski K et al. 2021. *Blood. 138: 2499–2513*
6) Rejeski K et al. 2023. *Sci Adv 9: eadg3919*

7) Sandeep R et al. 2023. *Blood 142 (Supplement 1): 224*
8) Li P et al. 2023. *Blood 142 (Supplement 1): 1025*
9) Winkove R et al. 2023. *Blood 142 (Supplement 1): 890*
10) Polgarova K et al. 2022. *Front Oncol 12: 876758*
11) Angelos MG et al. 2023. *Blood 142 (Supplement 1): 885*
12) Ghobadi A et al. 2023. *Blood 142 (Supplement 1): 770*

E12
Autoimunitní hemolytické anémie

Libor Červinek
FN Brno

Autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) představují skupinu onemocnění, u nichž dochází k opsonizaci či rozpadu erytrocytů na základě autoprotilátek. Teplotní optimum vazby protilátky charakterizují onemocnění s přítomností tepelných autoprotilátek (WAIHA) či onemocnění z chladových aglutininů (CAD). Diagnostika a léčba pacientů s těmito onemocněními byla dlouhodobě založena na národních či mezinárodních doporučeních, jelikož bylo velmi málo léků testováno v rámci zaslepených klinických studií. Precizní určení typu reagující autoprotilátky pomocí monospecifického přímého antiglobulinového testu je pro diagnózu zásadní. V rámci klasifikace onemocnění je potřeba odlišit primární a sekundární typ nemoci. Kortikosteroidy jsou pro pacienty s tepelnou autoimunitní hemolytickou anémií i v dnešní době lékem volby. Pro pacienty, jež nemají na kortikoidy dostatečnou léčebnou odpověď, či mají nežádoucí účinky z kortikoidní terapie je lékem volby rituximab. U pacientů s onemocněním z chladových aglutininů nebývá léčba kortikoidy účinná, proto se rituximab podává u tohoto onemocnění v první léčebné linii. Pro pacienty s nedostatečnou odpovědí na rituximab je doporučeno do kombinační léčby k rituximabu přidat bendamustin. Novou léčebnou modalitou pro pacienty s onemocněním z chladových aglutininů představuje sutimlimab, jež jako monoklonální protilátka inhibuje na C1 složku komplementární kaskády.

E13
AIHA a Evans syndrom v dětském věku - současný pohled na diagnostiku a léčbu

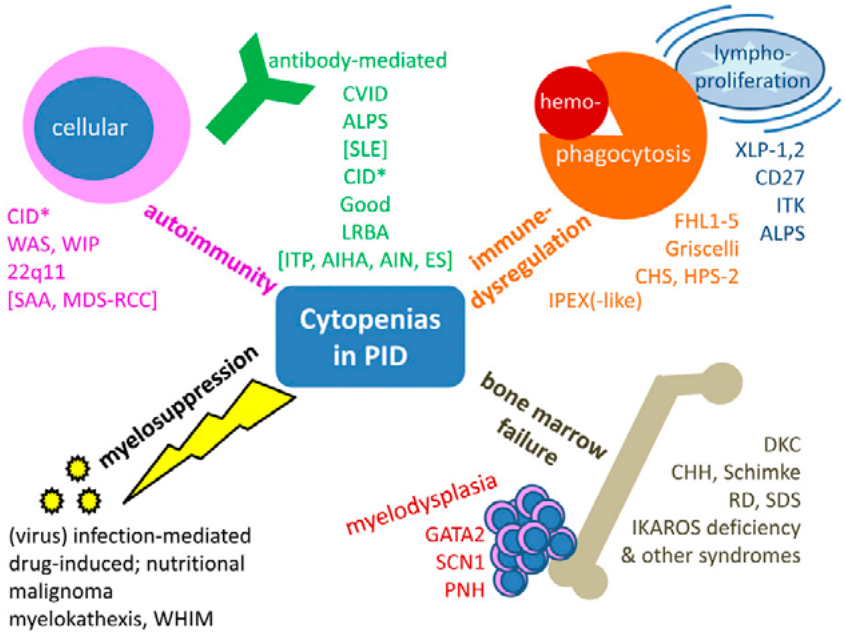
Martina Suková
Klinika dětské hematologie a onkologie, 2.LF UK a FN Motol, Praha

Autoimunní hemolytická anemie (AIHA), definovaná jako zvýšená destrukce erytrocytů v důsledku imunitních mechanismů, je vzácným onemocněním v dětském věku, s odhadovanou incidencí 1 - 3 případy/100 tis/rok. Patogeneza AIHA je podmíněna přítomností autoprotilátek proti povrchovým erytrocytárním antigenům, které po vazbě na membránu erytrocytů spouští aktivaci komplementu a lýzu erytrocytů. Průkaz protilátek nebo složky komplementu navázaných na povrch erytrocytu pomocí přímého antiglobulinového testu (DAT) potvrzuje diagnosu AIHA, negativní výsledek ve standardně používaném polyspecifickém testu (3-10% případů) ji ale nevylučuje. V jednom z větších publikovaných pediatrických souborů byl DAT test negativní u 21% pacientů, pravděpodobně v důsledku rychlé clearence protilátek třídy IgM. Laboratorní diagnostika AIHA může být tedy komplikovaná, i vzhledem k limitovaném objemu krve pro imunohematologické analýzy při těžké anemii.

Klasifikace podle tepelné reaktivity protilátky na „warm“, „cold-agglutinine“ a „mixed“ AIHA platí u dětí stejně jako u dospělých, koreluje s různým typem hemolýzy a rozdílným klinickým průběhem. (1) AIHA z tepelných protilátek (WAIHA) je u dětí při první atace většinou spuštěná interkurentní infekcí, předpokládaná jako idiopatická, v polovině případů je ale prvním projevem systémového autoimunitního nebo imunopatologického onemocnění. „Cold-agglutinine“ AIHA je u dětí, na rozdíl od dospělých, vždy symptomem imunopatologické reakce na infekci (EBV, Mykoplasma, SARS-COV2) a není provázena klonální poruchou krvetvorby. Specifickou jednotkou v dětském věku je Paroxysmální chladová hemoglobinurie (PCH). Hemolýza u PCH je podmíněna bifázickou protilátkou (Donath-Landsteinerův imunoglobulin), která po navázání na povrch erytrocytů a zahřátí aktivuje perakutní komplementem zprostředkovanou lýzu s rizikem akutního renálního selhání (AKI). Diagnosa PCH je potvrzena pozitivním Donath-Landsteinerovým testem. DAT je pozitivní s komplementem, negativní s IgG. (2) Ačkoli je senzibilizace a hemolýza u PCH „self-limited“, v posledních letech jsou opakovaně publikovány případy těžkého akutního renálního selhání úspěšně řešené záchrannou antikomplementovou léčbou eculizumab. (3) Literárně dokumentované případy PCH s AKI vyžadující eliminační léčbu reflektují i naše zkušenosti.

Klasický průběh AIHA u dětí je akutní, většinou spojený s infekcí, charakterizovaný rychlým průběhem a dobrou odpovědí na první linii léčby (kortikoidy ev. HD-IVIG). Protrahovaný nebo recidivující průběh budí podezření na sekundární AIHA vznikající v terénu jiné imunopatologie. V dětském věku je na prvním místě rozvaha nad primárním imunodeficitem (PIDs), systémových autoimunitních onemocněních, vzácněji hematologických malignitách (NHL) nebo komplikaci imunosupresivní léčby (např. po orgánových transplantacích nebo alogenní HSCT). AIHA, stejně jako ostatní imunní cytopenie, může být iniciálním a jediným symptomem vrozených poruch imunity (IEI) – typicky u kombinované variabilní imunodeficience (CVID), IgA deficience, hyperIgM sydromu (HIGM), syndromu autoimunita-lymfoproliferace (ALPS) nebo některého z nově popasných syndromů imunitní dysregulace. Podle velké retrospektivní analýzy je riziko vzniku AIHA v terénu vrozené poruchy imunity 830 x vyšší než u zdravé dětské populace. (4)

SBORNÍK ABSTRAKTŮ



Obr. 1: Cytopenie u primárních imunodeficitů (PIDD) – patofyziologické mechanismy
(převzato ze Seidel, Blood, 2014,124:2337-2344)

AIHA vznikající v imunopatologickém terénu má tendenci k recidivujícímu nebo chronickému průběhu a je často refrakterní na standardní imunosupresi první a druhé linie (kortikoidy, HD-IVIG, rituximab). R/R-AIHA může být spojena se souběžným nebo pozdějším vývojem jiných imunních cytopenií (ITP, vzácněji autoimunní neutropenie). Evansův syndrom (ES) - kombinace imunní cytopenie ve více liniích - je dnes, ve světle poznání na poli vrozených poruch imunity, považován za sekundární projev imunitní dysregulace. Aktivace T-buněčné složky imunitní odpovědi s dysbalancí mezi expanzí folikulárních Th a redukcí naivních CD4 lymfocytů je prokazatelná ve většině případů Evans syndromu, nezávisle na genetickém podkladu.

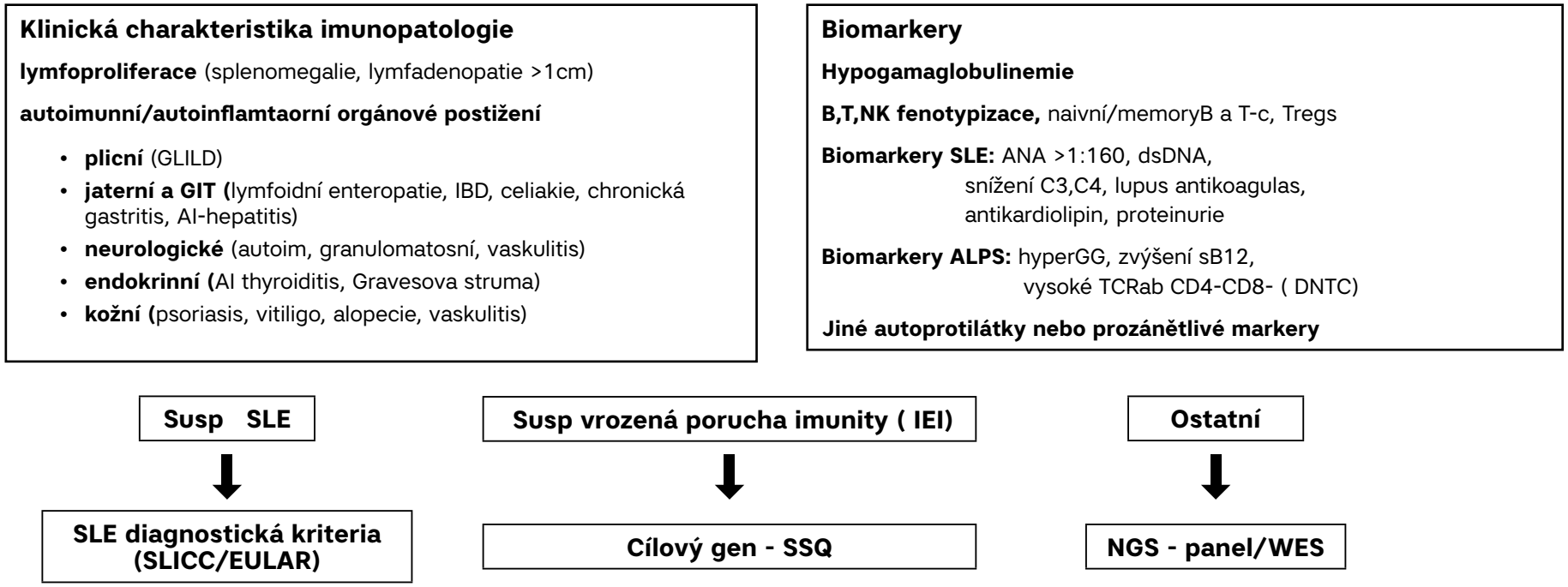
Ve velké kohortě 203 dětských pacientů s ES byl pomocí cíleného skríningu vrozených poruch imunity (Sanger sekvenování a „targeted" NGS) identifikován genetický defekt u 65% pacientů Patogenní mutace v jednom z 9 genů PIDs byla prokázána u 40% a pravděpodobně patogenní varianty v 16 dalších potencionálních genech u 25% případů. (5)

Díky rozvoji moderních genetických technologií byla navíc v posledních letech identifikována skupina onemocnění, jejichž podkladem je porucha imunitní regulace, s obrazem spojujícím projevy imunodeficitu, autoimunity a lymfoproliferace. (6) Imunní cytopenie jsou typickým a často prvním projevem CTLA4 deficience, LRBA deficience, PI3KD (APDS), STAT3–GOF, TOLR7/8 dysbalance a dalších geneticky definovaných poruch.

V současnosti je identifikováno již více než 450 monogenních defektů charakterizujících primární poruchu imunity a z toho několik desítek klinických jednotek s poruchou imunitní regulace (PIRDs).(7) Jejich počet díky extenzivnímu výzkumu a využití metod genomového sekvenování v diagnostice stále narůstá.(8)

Pro identifikaci podmiňující vrozené poruchy imunity u pacientů s R/R AIHA a Evans syndromem je zásadní správná klinická rozvaha a provedení imunologických analýz před zahájením imunosupresivní léčby. Genetická diagnostika by měla být cílená podle funkčního deficitu - Sanger sekvence (SSQ) cílového genu, nebo metodami genomového sekvenování (panely genů asociovaných s IEI, případně celoexomové sekvenování - WES).

Schema 1 Diagnostický work-up u Evans syndromu v dětském věku



Adaptováno podle
Aladjidi N. et al: BJH, 2023, 203,28-35

V našem souboru dětských pacientů s Evans syndromem diagnostikovaných v letech 2008-2020 (n=33) podařilo prokázat molekulární podklad vrozené poruchy imunity u 27% (9 pts). U dalších 7 pacientů byly nalezeny genetické polymorfismy asociované s autoimunitou a u 3 potenciálně patogenní varianty v genech asociovaných s imunitním systémem. (9)

Manifestace některých z primárních imunodeficitů i syndromů imunitní dysregulace může být při mírnějším fenotypu opožděná, s prvními projevy až v dospělosti. I když je pravděpodobnost manifestace vrozené poruchy imunity u dospělých malá, základní imunologický skríning patří do diagnostického algoritmu všech pacientů s R/R AIHA nebo Evans syndromem. Cílené genetické vyšetření by mělo být indikováno při familiárním výskytu (CTLA4 deficience), známkách imunitní dysbalance nebo lymfoproliferativních projevech. (10,11)

Recidivující a chronická AIHA v dětském věku představuje výzvu nejen diagnostickou, ale vzhledem k nedostatku evidence-based postupů u této vzácné diagnosy i léčebnou. Základní léčebná strategie je volena podle typu AIHA a stavu imunitního systému, léky první/druhé linie jsou kortikoidy, HD-IVIG/rituximab, mykofenolát mofetil. Imunosupresiva pro chronickou léčbu jsou volena s ohledem na rizika dlouhodobé kortikoterapie u dětí a podle typu vrozené poruchy imunity nebo průkazu genového defektu v případě PIRDs. (12) Patogenetické mechanismy u určitých poruch imunitní regulace otvírají možnosti cílené léčby - náhradou defektního proteinu (abatacept u CTLA4 haploinsuficience, LRBA deficience) nebo inhibicí patologicky změněných regulačních drah (mTOR inhibitory u ALPS, CTLA4 deficience a APDS, Jak2 inhibitory u STAT1 a STAT3-GOF, PI3KD inhibice u APDS). (13) Principem léčby R/R AIHA a Evans syndromu u dětí je personalizovaný přístup.

Tab 1 Evans syndrom – 2.linie léčby u pacientů s patogenními variantami v genech podmiňujících vrozené poruchy imunity

Genový defekt/porucha	Cílená léčba	Alternativní léčba
ALPS-FAS	sirolimus (m-TOR inhibitor)	mykofenolát mofetil (MMF)
CTLA4,LRBA,DEF6-defic	abatacept (antiCD28)	Sirolimus HSCT
STAT3-GOF	ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor) tofactinib (JAK1/3 inhibitor)	tocilizumab (anti IL-6R)
STAT1-GOF	ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor)	HSCT
PIK3CD	sirolimus (m-TOR inhibitor) mykofenolát mofetil (MMF)	rituximab (anti CD20) tocilizumab (anti IL-6R)
APDS1, APDS2	sirolimus (m-TOR inhibitor)	PI3K-inhibitor (leniolisib)

Adaptováno podle Aladjidi N.. BJH, 2023, 203,28-35 a Cortesi, Front Immunol, 2022, 10

Samostatnou jednotkou z pohledu léčebného je AIHA manifestující se v terénu imunosuprese po orgánových transplantacích nebo HSCT. U refrakterních případů je potencionálně účinná léčba bortezomib nebo daratumomab (antiCD38). (14)

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (aloHSCT) má potenciál plně upravit geneticky podmíněný defekt a u primárních imunodeficiencí má obecně vysokou úspěšnost, nicméně u Evans syndromu nebo R/R AIHA se vzhledem k významné imunodysbalanci jedná o komplikovaný zákrok. Zkušenosti u syndromů imunitní dysregulace jsou zatím omezené. V současné době jsou indikace individuálně zvažovány u pacientů s těžkým fenotypem a jasně definovaným genetickým podkladem. Klíčový pro úspěch transplantace je balanc mezi timingem z pohledu rizika infekce a dobrou kontrolou autoimunitních a autoinflamatorních projevů pomocí imunosupresivní léčby. Otázky optimální léčebné strategie včetně zařazení HSCT do léčebného algoritmu u CTLA4 deficience jsou předmětem běžící studie „Inborn errors Working Party“ při EBMT. Autologní genová terapie používající homologní CD4+ lymfocyty ke korekci CTLA4 aktivity prokázala efektivitu v in vitro studiích, vyžaduje ale potvrzení účinnosti na kmenových buňkách. (16)

Závěr: AIHA manifestující se v dětském věku je, kromě akutních atak spuštěných infektem, vzácné onemocnění. Recidivující/chronický průběh nebo kombinace s jinou imunní cytopenií jsou spojeny s předpokládanou vrozenou poruchou imunity nebo imunitní dysregulací. Identifikace primárního imunodeficitu nebo kauzálního genetického defektu má u R/R AIHA a Evans syndromu zásadní význam prognostický i pro volbu léčebné strategie (substituční léčba, cílená imunosuprese ev. rozvaha nad alogenní HSCT). Vzhledem k široké škále genů zasahujících do regulačních drah imunitní odpovědi jsou dnes v praxi nejefektivněji využitelné metody celoexomového sekvenování.

1. Berentsen S., Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias: NEJM 2021, 385:15, 1407-1415

2. Jacobs JW et al. Clinical and Epidemiological Features of Paroxysmal Cold Hemoglobinuria: A Systematic Review. Blood advances (2023) 7(11):2520-7.
3. Lau-Braunhut SA et al. Paroxysmal Cold Hemoglobinuria Successfully Treated with Complement Inhibition. *Blood advances* (2019) 3(22):3575-8.
4. Fischer et al.: Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. Allergy Clin Immunol, 2017, 140 (5):1389-1393
5. Hadjadj J. et al: Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. Blood. 2019,13,:9–21
6. Notarangelo LD e al: Targeted strategies directed at the molecular defect: Toward precision medicine for select primary immunodeficiency disorders, J Allergy Clin Immunol 2017, 139,715-23
7. Tangye SG, Meyets I et al: Human Inborn Errors of Immunity: 2022 - Update on the Classifcation from the International Union of Immunological Societies Expert Committee, J Clin Immunol, 2022, 42:1473–1507
8. Aladjidi N. et al: Pediatric-onset Evans syndrome: Breaking away from refractory immune thrombocytopenia. BJH, 2023, 203,28-35
9. Fejtkova M. et al: TLR8/TLR7 dysregulation due to a novel TLR8 mutation causes severe autoimmune hemolytic anemia and autoinflammation in identical twins. Am J Hematol (2022) Mar 1;97(3):338-351.
10. Jiang D. et al: Evaluating the prevalence of inborn errors of immunity in adults with chronic ITP or Evans syndrom. Blood advances, 2023,7202-08
11. Crickx E. WES of patients with adult onset Evans syndrome. A Cohort of 80 patients. Oral presentation ASH 2023
12. Miano M.: How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. Br J Haematol, 2016, 172, 524-5
13. Cortesi M. et al: Pathogenesis of Autoimmune cytopenias in Inborn Errors of Immunity Revealing Novel Therapeutic Targets. Front Immunol, 2022, 10
14. Even-Or E. et al: Successful treatment with daratumomab for post HSCT refractory hemolytic anemia, Ped Blood Canc, 2020, 67
15. Fox et al: Therapeutic gene editing of T cells to correct CTLA-4 insufficiency. SciTranslMed, 2022, 14 (668)

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

PŘEDNÁŠKOVÁ SDĚLENÍ

(ABSTRAKTY O01 – O12)

O01

Single Cell RNA Sequencing Enables Identification of Mantle Cell Lymphoma Subclones with Drug-Resistant Profiles Already at Diagnosis and May be Used for Therapy Prognostication and Personalization

Kazantsev D.[1], Klánová M.[1,2], Kolař M.[3], Ivánek R.[4], Trněný M.[2], Klener P.[1,2]
[1]*Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic;*
[2]*First Department of Medicine - Hematology, University General Hospital Prague and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic;*
[3]*Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic;*
[4]*University of Basel and University Hospital Basel, Basel, Switzerland*

Mantle cell lymphoma (MCL) is a chronically relapsing B cell lymphoproliferative malignancy characterized by translocation t(11;14)(q13;q32), cyclin D1 overexpression and significant chromosomal instability. One of the main hypotheses of MCL relapses is a clonal evolution driven by therapy selection of subpopulations carrying adverse genetic and epigenetic aberrations. Our previous whole exome sequencing analysis of 25 MCL tumors showed that the majority of the detected single-nucleotide variants and copy number variants (CNV) were already detectable at diagnosis. To further analyze the subclonal structure of MCL at diagnosis and clonal evolution at relapse, we implemented single cell RNA sequencing analysis of five patients with MCL at diagnosis and at the first clinical relapse after failure of standard immunochemotherapy. All analyzed patients achieved at least partial remission.

Fresh-frozen tumor cells were sorted to obtain Hoechst$^-$ CD45$^+$ population which was processed using single cell 3' protocol (10X Genomics). The libraries were paired-end sequenced on Novaseq 6000 (Illumina). The reads were aligned to GRCh38 human genome. The MCL cells were distinguished from the normal B cells based on of *CCND1* expression and unsupervised clustering. CNVs were predicted using inferCNV package. These CNVs shared a high degree of similarity with the CNVs predicted using available exome sequencing data.

The t-SNE representation of the data clearly showed unique positions for the malignant lymphocytes obtained from each of the five analyzed patients (**Figure 1a**). In contrast, non-malignant cells (T cells, B cells and monocytes) have grouped together irrespective of the patient or compartment of origin (**Figure 1b**). These data suggest two conclusions. First, each patient's malignant cells have unique genetic background. Second, the impact of the microenvironment does not override the impact of the genetic makeup of the non-malignant cells. The data thus suggest comparability of the malignant cells obtained from different compartments.

Clustering of the per-cell predicted CNV profiles using random trees algorithm revealed subclonal heterogeneity of the MCL population in all analyzed compartments both at diagnosis and at relapse. In all analyzed patients the clustering identified several large subclones with significant CNV differences (DG^L) and at least one minor subclone (DG^S) with significant similarities compared to the major clone detectable at relapse (R^L). These data suggest that the majority of the diagnostic MCL cells (i.e., DG^L clones) were indeed eliminated by therapy, which on clinical level corresponded to achieving remission. On the other hand, the data also suggest that MCL cells with CNV profiles highly similar to the major relapse clone (i.e., R^L) were detectable already at diagnosis (i.e., DG^S, **Figure 1c**).

To gain a better insight into the biology of the DG^S clones with potential drug-resistant phenotype, we analyzed transcriptome differences between DG^S and DG^L clones. For each patient we identified different sets of significantly upregulated genes in DG^S compared to DG^L. These included genes coding for important cell surface molecules (*CD52, CD81, CD1c, LTB*), transcription factor *PRDM2*, energy metabolism proteins (*ATP5MC2, ATP5F1D, UCP2*), protein degradation proteins (*UBE2S, UBL5*) and others. Among these

genes, significant upregulation of *HMGN2, PRKCB, LAPTM5* and *UCP2* was detected in two out of five patients.

Our data shows the applicability of the single cell genomic approaches not only to analyze subclonal heterogeneity for the study of disease biology, but also to identify drug-resistant subclones at diagnosis, predict response to various types of therapies thereby enabling therapy personalization.

Acknowledgement: Supported by Grant Agency of the Czech Republic GA23-05474S and National Institute for Cancer Research (EXCELES) LX22NPO5102.

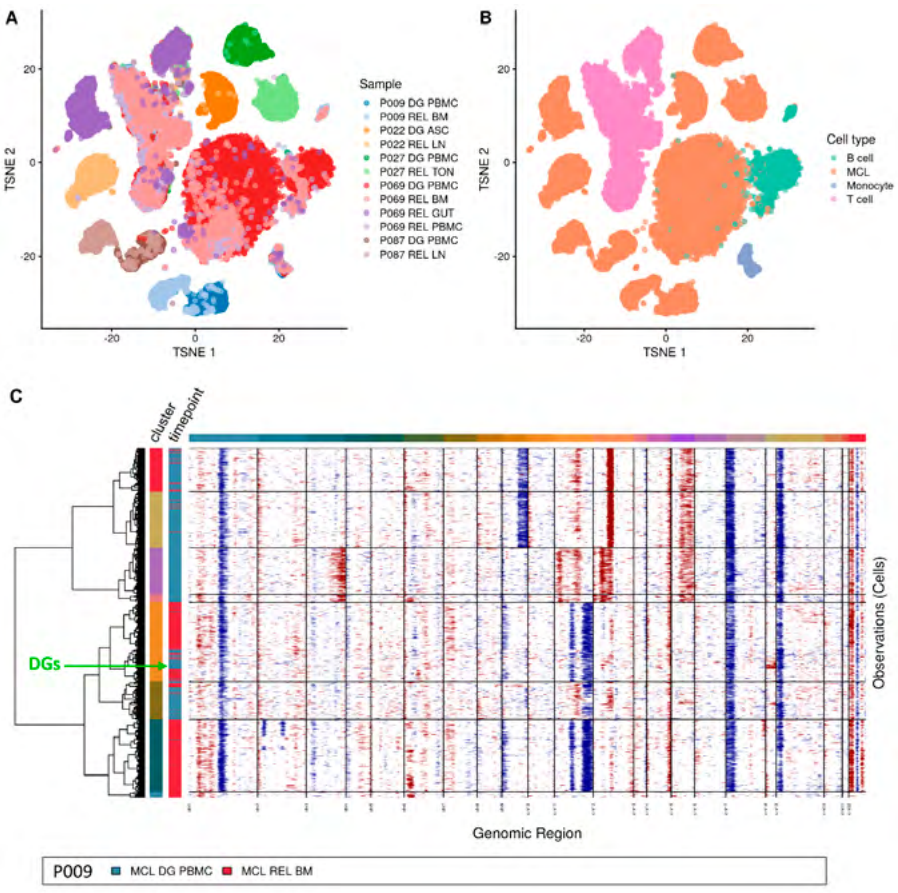


Figure 1. Labelled single cell dataset of all undamaged cells in TSNE projection (**ab**) and CNV predictions heatmap for MCL cells in patient P009 (**c**). The cells are labelled by the sample of origin (**a**) and by the cell type (**b**). CNV predictions are marked blue for deletions and red for amplifications. Left color bar labels subclones determined by hierarchical clustering. Right color bar labels the timepoint of origin for each cell (DG – diagnosis, REL – relapse). P – patient, DG – diagnosis, REL – relapse, ASC – ascites, TON – tonsil, BM – bone marrow, PBMC – peripheral blood mononuclear cells, LN – lymph node.

O02

Risk of central nervous system vs systemic relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: What should we focus on?

Magdalena Zikmundová[1, 2], Samuel Hricko[3], Michal Masár[1, 2], David Šálek[3], Prokop Vodička[1], Nataša Kopálová[3], Petra Blahovcová[1], Kateřina Benešová[1], Jozef Michalka[3], Jan Kořen[1], Andrea Janíková[3], Marek Trněný[1]

[1]I. Interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha 2, Česko
[2]Ústav patologické fyziologie, I. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha 2, Česko
[3]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česko

Background: Clinical outcome of patients (pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) has improved during the last two decades. However, a significant proportion of DLBCL pts is still at risk of lymphoma relapse (REL)/ progression or death due to progression. DLBCL pts with adverse clinical features, i.e., those with high IPI or CNS IPI scores are at the highest risk of lymphoma REL, systemic (S) or central nervous system (CNS) REL. CNS prophylaxis is questionable based on retrospective analyses. Moreover, the risk of S-REL should be discussed in those pts as well. However, the comparison of the risks of CNS vs S-REL within the different CNS IPI risk groups has not been shown.

Methods: Using the prospective observational NiHiL project (NCT03199066), we identified pts ≥ 18 years of age with histologically confirmed DLBCL or high-grade B-cell lymphoma (diagnosed 2011-2021), who received R-CHOP as frontline treatment in 2 centres in Czech Republic. Pts with CNS involvement at diagnosis were excluded. Cumulative incidence of CNS (± S) REL was calculated using Kaplan-Meier statistics treating S-REL and death as competing events.

Results: A total of 1242 pts were included; according to CNS IPI score (available in 1225 out of 1242 pts), 344 (28.1%), 539 (44.0%) and 342 (27.9%) pts were categorized as being at low (0-1, LR), intermediate (2-3, IR), and high risk (4-6, HiR) resp. Overall, 308 (24.8%) pts received CNS prophylaxis with either high-dose(HD) Methotrexate (MTX), HD-AraC, intrathecal chemotherapy or combination. By CNS IPI, 150 (43.9%) out of 342 pts with HiR CNS IPI received CNS prophylaxis. CNS prophylaxis was given less frequently in the IR (n 111[20.6%] out of 539 pts) or LR (n 45 [13.1%] out of 344 pts) CNS IPI groups. At a median follow up of 5.3 years (range; 0.1 – 13.3), 307 (24.7%) out of 1242 pts developed lymphoma REL, out of which 45 occurred in CNS (35 isolated CNS REL, 10 simultaneous CNS+S-REL) and 262 lymphoma RELs occurred systemically. CNS prophylaxis had no impact on the incidence of CNS REL in pts with HiR CNS IPI. Median time to CNS (± S) and S-REL was 11.5 months (range; 2.7-116.8) and 11.8 months (range; 0.8 – 144.3), resp. Occurrence of RELs within the first 6, 12 and 24 months after lymphoma diagnosis was as follows: 20%, 53.3% and 80% for CNS (± S) RELs and 21%, 50.4% and 67.2% for S-RELs. In the entire cohort, the 7-year cumulative incidence of CNS (± S) and S-REL were 4.4% and 23.7%, resp. Across all CNS IPI risk groups, there was significantly higher risk of S- as compared to CNS (± S) REL. The 7-year cumulative incidence of S- vs CNS (± S) REL and the respective HRs were 10.5% vs 1.9%, HR 6.2 (95% CI 3.4-11.2) in the LR-, 25.2% vs 2%, HR 11.7 (95% CI 8.3-16.6) in the IR-, and 35.8% vs. 12.4 %, HR 3.6 (95% CI 2.5-4.9) in the HiR CNS IPI (**Fig1**), resp. At the time of analysis, 417 (33.6%) out of 1242 pts were dead. CNS (± S) REL was associated with shorter post-REL overall survival (OS) as compared to S-REL (HR 1.8, p=0.001, median OS 0.38 vs 1.04 years, resp). In the entire cohort, the 7-year cumulative incidence of death due to lymphoma was 19.3% (16.7% and 3.1% due to S-REL and CNS (± S) REL, resp). The 7-year cumulative incidence of death due to R-CHOP-related toxicity, unrelated to lymphoma and unknown causes were 2.5%, 4.2% and 9.8%, resp. In HiR CNS IPI, the 7-year cumulative incidence of death due to lymphoma was 34.9% (28.3% and 9.2% due to S-REL and CNS (± S) REL, resp), while the 7-year cumulative

incidence of death due to R-CHOP-related toxicity, unrelated to lymphoma and unknown causes were 5.1%, 5.1% and 14.9%, resp (**Fig2**).

Conclusion: DLBCL pts are at significantly higher risk of S as compared to CNS REL overall and across all CNS IPI risk groups. In addition, death due to S-REL is the leading cause of death overall and across all CNS IPI risk groups. However, CNS (± S) REL represents remarkable portion of all lymphoma RELs occurring in the HiR CNS IPI group and non-negligible cause of death in DLBCL. Our results support the conclusion that R-CHOP + HD MTX is not sufficient to reduce the risk of S- as well as CNS REL especially in pts with HiR CNS IPI. New 1st line treatment options able to reduce simultaneously the risk of S-REL as well as CNS REL are needed to improve the outcome of DLBCL pts especially in the subgroup with HiR CNS IPI.

Grant support: AZV NU23-03-00127, NU21-03-00411, Charles University Hematology-Oncology Cooperatio Program

Fig. 1: Cumulative incidence of relapse in high CNS IPI (n 342)

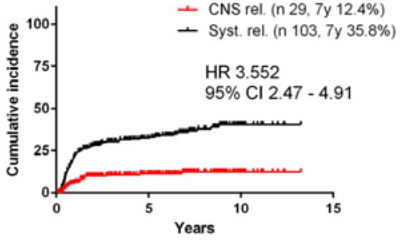
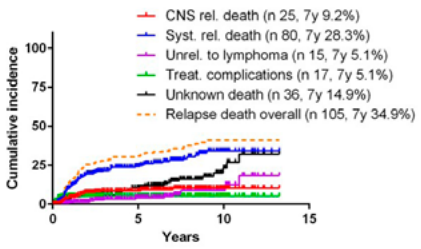


Fig. 2: Cumulative incidence of cause of death in high CNS IPI (n 342)



O03

Epcoritamab SC + R-mini-CHOP Leads to High Complete Metabolic Response Rates in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Ineligible for Full-Dose R-CHOP: First Disclosure from Arm 8 of the EPCORE NHL 2 Trial

Joost S.P. Vermaat[1)], Joshua D. Brody[2)], Juraj Ďuraš[3)], Yasmin Karimi[4)], Chan Y. Cheah[5)], Justin M. Darrah[6)], Gerardo Musuraca[7)], Franck Morschhauser[8)], Daniela Hoehn[9)], Ali Rana[9, j)], Yaou Song[9)], Pegah Jafarinasabian[10)], David Belada[11)]

[1)]Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands
[2)]Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, United States
[3)]Department of Hemato-Oncology, University Hospital and Faculty of Medicine, Ostrava, Czech Republic
[4)]University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, United States
[5)]Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, Australia
[6)]Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, United States
[7)]Hematology Unit, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori,", Meldola, Italy
[8)]University of Lille, CHU Lille, France
[9)]Genmab, Plainsboro, United States
[10)]AbbVie, North Chicago, United States
[11)]4.interní hematologická klinika, FN Hradec Králové, Hradec Králové 5, Czech Republic

Background: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) is a standard of care for previously untreated (1L) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); however, some patients are not candidates for full-dose R-CHOP due to advanced age, frailty, or underlying comorbidities. For these patients, various attenuated treatment regimens have been evaluated, with low-dose R-CHOP (R-mini-CHOP) being widely adopted as a standard 1L regimen. However, outcomes are suboptimal, with overall response rates (ORRs) and complete metabolic response (CMR) rates

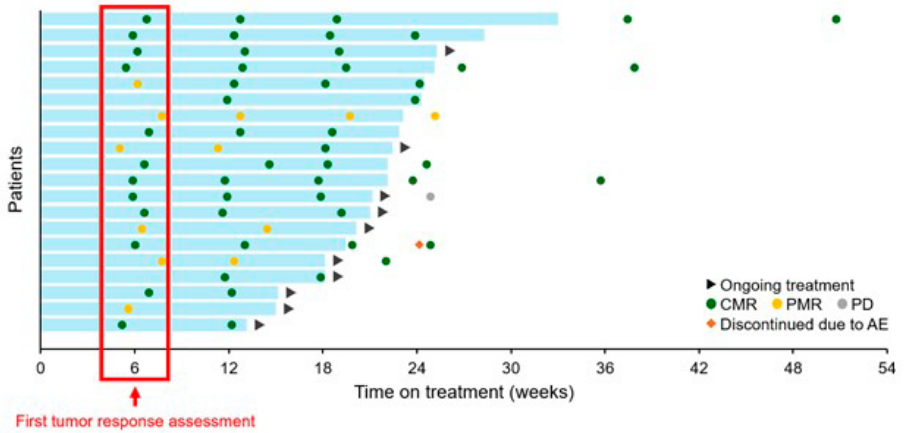
around 70% and 40–60%, respectively, and a 2-y progression-free survival rate of only 47%, leaving substantial room for improvement. Epcoritamab, a subcutaneous (SC) CD3xCD20 bispecific antibody, was approved by the US FDA for the treatment of adults with relapsed or refractory DLBCL, not otherwise specified, including DLBCL arising from indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma after ≥2 lines of systemic therapy. In the 1L setting in patients with high-risk DLBCL, epcoritamab SC with full-dose R-CHOP had a favorable safety profile and showed promising efficacy, including an ORR of 100% (Falchi et al, ASCO 2023). Here we report initial data from arm 8 of the EPCORE™ NHL-2 study (NCT04663347; phase 1/2) evaluating epcoritamab SC + R-mini-CHOP in 1L DLBCL.

Methods: Adults with 1L CD20⁺ DLBCL who were not considered candidates for full-dose R-CHOP due to age ≥75 y or age ≥65 y with comorbidities (reduced left ventricular ejection fraction, history of myocardial infarction [>6 mo prior to enrollment], exertional chest pain, arrhythmia [grade ≤2], hypertension requiring treatment, or diabetes) were enrolled. Patients received epcoritamab SC (QW, cycles 1–2 [21 d each]; Q3W, cycles 3–6 [21 d each]; Q4W, cycles 7–8 [28 d each]) with R-mini-CHOP in cycles 1–6 (Q3W). A safety run-in was conducted to confirm acceptability of the safety profile. The primary endpoint of arm 8 was ORR as assessed by PET-CT per Lugano criteria.

Results: As of April 24, 2023, 28 patients had received epcoritamab SC 48 mg + R-mini-CHOP. The median age was 81 y, 14 patients (50%) had IPI 3–5, 10 patients (36%) had bulky disease (>6 cm), and 15 patients (54%) had stage IV disease. At the data cutoff, median follow-up was 6.2 mo (range, 2.5+ to 11.7), with 9 patients (32%) having completed treatment and 15 patients (54%) still on treatment. R-mini-CHOP median relative dose intensity was ≥94%. There were no dose-limiting toxicities. The most common treatment-emergent AEs (TEAEs) of any grade were cytokine release syndrome (CRS; 43%), neutropenia (32%), fatigue (25%), anemia (21%), constipation (21%), and hypokalemia (21%). TEAEs decreased over time; 3 patients (11%) discontinued epcoritamab SC due to TEAEs. One grade 5 TEAE (cytomegalovirus infection reactivation) was recorded. CRS events were primarily low grade (grade 1–2: 39%, grade 3: 4%, grade ≥4: 0%), timing was predictable, and a majority of events were observed after the first full dose (cycle 1, day 15); all events resolved, with a median time to resolution of 3 d (range, 1–7). No ICANS events were reported. All 20 efficacy-evaluable patients had a response (ORR, 100%), with 17 patients (85%) achieving CMR. Median time to response was 1.4 mo (**Figure**). At both month 6 and month 9, most patients who achieved CMR remained in CMR, suggesting durability of response. The study is ongoing and updated results will be presented.

Conclusions: Epcoritamab SC + R-mini-CHOP showed encouraging efficacy with high response rates in patients with 1L DLBCL who cannot tolerate full-dose R-CHOP, including elderly, frail, and high-risk patients. There were no new safety signals, and findings were consistent with previously reported data, supporting the feasibility of the combination. These results warrant further investigation of epcoritamab-based therapies in 1L DLBCL.

Figure. Onset and durability of responses



Per protocol, patients continued to receive scans if they discontinued treatment for reasons other than PD.
AE, adverse event; CMR, complete metabolic response; PD, progressive disease; PMR, partial metabolic response.

O04

Asciminib (ASC) Add-On to Imatinib (IMA) Demonstrates Sustained High Rates of Ongoing Therapy and Deep Molecular Responses (DMRs) With Prolonged Follow-Up in the ASC4MORE Study

Jiří Mayer[1)], Timothy P. Hughes[2)], Giuseppe Saglio[3)], Jan Geissler[4)], Dong-Wook Kim[5)], Elza Lomaia[6)], Anna Turkina[7)], Shruti Kapoor[8)], Ana Paula Cardoso[8)], Sara Quenet[9)], Monali Sura[8)], Jorge E. Cortes[10)]

[1)]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko
[2)]South Australian Health and Medical Research Institute and University of Adelaide, Adelaide, SA, Austrálie
[3)]Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Turin, Itálie
[4)]CML Advocates Network, Švýcarsko, Švýcarsko
[5)]Uijeongbu Eulji Medical Center, Geumo-dong, Uijeongbu-si, Korea
[6)]Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Rusko
[7)]National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Rusko
[8)]Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, Spojené státy
[9)]Novartis Pharma AG, Basel, Švýcarsko
[10)]Georgia Cancer Center, Augusta, GA, Spojené státy

INTRODUCTION: We report results from the 96-wk analysis (cutoff: Mar 6 2023) of ASC4MORE (NCT03578367) which evaluated ASC add-on to IMA vs continue IMA or switch to nilotinib (NIL)

METHODS: Adult patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) were randomized 1:1:1:1 to receive ASC (40 or 60 mg once daily [QD]) add-on to IMA 400 mg QD, continue IMA 400 mg QD, or switch to NIL 300 mg twice daily. Pts must have received only IMA 400 mg QD for ≥1 y with BCR::ABL1^{IS} >.01%-≤1% at randomization, without DMR or treatment failure at any point. Molecular response (MR) 4.5 (MR$^{4.5}$, BCR::ABL1^{IS} ≤.0032%) rate at wk 96 was a key endpoint. Pts not achieving MR$^{4.5}$ at wk 48 with IMA could add on ASC 60 mg QD.

RESULTS: Pts (N=84) were randomized (n=21 in each arm), 85.7%, 76.2%, 19.0%, and 52.4% in ASC 40-mg add-on, ASC 60-mg add-on, IMA, and NIL arms, respectively, completed treatment.

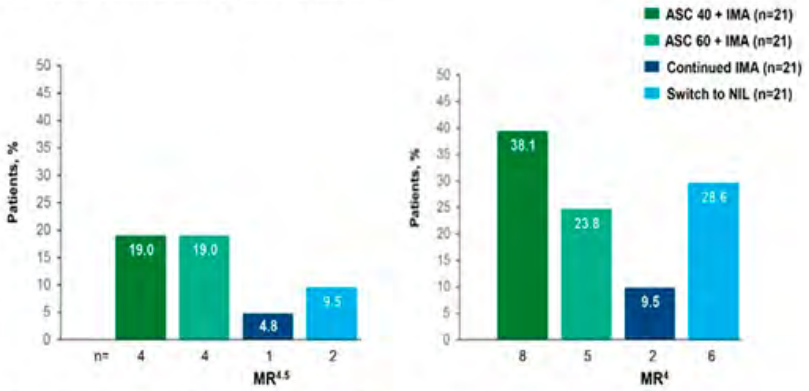
The MR at wk 96 is presented in figure. Cumulative MR$^{4.5}$ rates at wk 96 were 28.6%, 28.6%, 9.5%, and 19.0%, in ASC 40-mg add-on, ASC 60-mg add-on, IMA, and NIL arms, respectively. Among crossover patients, 14.3%, and 21.4%, of pts were in MR$^{4.5}$ at wks 24, and 48 after crossover, respectively.

With longer follow-up, there were no new or worsening safety findings with ASC add-on to IMA. No new deaths occurred since the Week 48 cutoff (Table).

CONCLUSIONS: Among patients not achieving DMR after ≥1 y on IMA, more patients achieved MR$^{4.5}$ at wk 96 with ASC add-on to IMA than with continuing IMA or switching to NIL. In this patient population with good tolerability to imatinib treatment for ≥1 y, and entering the study with a treatment goal of DMR, add-on ASC to ongoing IMA, was better tolerated than switch to NIL.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Figure. Deep molecular responses at wk 96



ASC, asciminib; IMA, imatinib; MR4, *BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0.1%; MR4.5, *BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0.0032%; NIL, nilotinib.

Table. Overview of AEs

Category, n (%)	ASC 40 + IMA n=21		ASC 60 + IMA n=21		IMA n=20		NIL n=21	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
AEs	21 (100)	8 (38.1)	19 (90.5)	8 (38.1)	15 (75.0)	2 (10.0)	21 (100)	9 (42.9)
Serious AEs	3 (14.3)	2 (9.5)	4 (19.0)	3 (14.3)	1 (5.0)	1 (5.0)	5 (23.8)	4 (19.0)
Fatal serious AEs	1 (4.8)[a]	1 (4.8)[a]	0	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (14.3)	3 (14.3)	0	0	7 (33.3)	6 (28.6)
AEs leading to dose adjustment/interruption	7 (33.3)	4 (19.0)	8 (38.1)	6 (28.6)	2 (10.0)	1 (5.0)	5 (23.8)	5 (23.8)
AEs requiring additional therapy	15 (71.4)	3 (14.3)	17 (81.0)	5 (23.8)	9 (45.0)	2 (10.0)	17 (81.0)	9 (42.9)

AE, adverse event; ASC, asciminib; IMA, imatinib; NIL, nilotinib; Tx, treatment.
[a]On-Tx death was due to cardiac arrest and was reported previously in the primary analysis. This pt was a 70 y old man treated with imatinib from 2008 to 2020 with a previous history of hypertension, type II diabetes, hypercholesterolemia and past cardiac stent(s) placed, and in February 2021 surgery for gastric cancer and cholecystolithiasis. Approximately 6 months after first dose of study medications and 3 months after gastric surgery, the patient was hospitalized due to abdominal pain and shortness of breath and died of cardiac arrest 5 days later. The patient was on this study for 186 days.

O05

Combinatory therapy of asciminib and ponatinib was effective in treatment of CDX model of blast phase CML

Nikola Čuřík[1)], Adam Láznička[1)], Václava Polívková[1)], Jitka Křížková[1)], Eva Pokorná[2)], Pavla Suchánková[1)], Pavel Burda[1)], Andreas Hochhaus[3)], Kateřina Machová Poláková[1)]

[1)]*Oddělení molekulární genetiky, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko*

[2)]*Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*

[3)]*Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Jena, Německo*

Objectives. CML blast phase (BC-CML) is heterogeneous disease carrying more lesions than BCR::ABL1. Many patients who progressed to BC-CML cannot be transplanted, thus only option is combinatory therapy with tyrosine kinase inhibitor (TKI) and conventional chemotherapy with unsatisfactory outcome. Therefore, there is a need for personalised therapy with novel drugs.

Aim. To create CDX model of clonal evolution in BC-CML and to test combinatory therapy with the most potent TKI ponatinib (PON), STAMP inhibitor asciminib (ASC) and BCL-2 inhibitor venetoclax (VNX).

Methods. Five imatinib/ponatinib cross-resistant KCL-22 clones were established and characterized for mutations in *BCR::ABL1* and other cancer-related genes and IC50 values for each tested drugs were measured. For *in vivo* experiments the equal numbers of cells of individual clones were mixed and subcutaneously xenotransplanted into NOD-SCID-gamma mice (5x10^6 cells/mouse; n=42). Mice were randomly divided into 7 groups according to the treatment: 1) control 2) PON 25 mg/kg; 3) ASC I30 mg/kg; 4) VNX 50 mg/kg; 5) PON+VNX; 6) ASC+VNX; 7) PON+ASC. Treatment was administered perorally once daily since the tumour detection (D1; diameter 5 mm in one direction) in D1-8, D11-13, D15, D18 and D20. At the end of the experiment (tumour diameter ≥ 20 mm in one diameter or skin necrosis) mice were euthanised and tumours were homogenised using 70µm cell strainer. Nucleic

acids were isolated and NGS mutational analysis in the kinase domain of BCR::ABL1 and panel sequencing were performed.

Results. In the control group of mice, the most proliferated clone during tumour growth was F5 (BCR::ABL1-T315I, -G250E, SETD1B -G1963fs) followed by clones with proliferation fitness in a descendent order E72 (BCR::ABL1-T315I, BCR::ABL1-Y253H, ZRSZ -R451H) > C7 (BCR::ABL1-T315I, BCR::ABL1-H396R) > D9 (BCR::ABL1-T315I, BCR::ABL -E255V, IKZF -E383G). The clone D8 (BCR::ABL1-T315I, BCR::ABL1-I418T, BCR::ABL1-H396R) did not proliferate. *In vitro* IC50 values were of predictive value for ASC and PON treatment of the CDX model (Table 1). Clones' proliferation during ASC therapy in vivo were in this descendent ordered C7>F5>E72>D8>D9, while inversed effect on clones' proliferation was found on PON D9>E72>D8>F5>C7. During combinatory PON+ASCI therapy, tumour disappeared to undetectability during daily administration because of synergy effect (clones D9 and D8 were sensitive to ASCI; clones C7 and F5 were sensitive to PONA) and additive effect of both drugs on the clone E72. Clonal proliferation in vivo during VNX therapy was in the descendent order C7>E72>F5>D8>D9 and tumour growth significantly delayed compared to solo therapy with ASCI and PON, respectively ($p>0.001$). Combination of PON+VNX also delayed the tumour growth with strong additive effect on the clone D8, which did not grow.

Conclusion. All five established imatinib/ponatinib cross-resistant clones originated from T315I clone of KCL-22 BC-CML cell line acquired additional mutations in BCR::ABL1 and in 3 clones also in IKZF1, SETD1B and ZRSZ, respectively. Although artificially prepared mixture of cross-resistant clones represented highly resistant model of BC-CML, combinatory therapy with asciminib and ponatinib was potent and stopped tumour growth to un-palpability. The IC50 values of asciminib and ponatinib for each clone were highly predictive and correspond to *in vivo* observation of single therapy.

Acknowledgement. EUTOS 2022, MZCR 00023736

O06

Multiomics profiling of extramedullary multiple myeloma tumors and their microenvironment

Tomáš Jelínek[1, 2], David Žihala[1, 2], Tereza Ševčíková[1, 2], Anjana Anilkumar Sithara[1, 2], Veronika Kapustová[1, 2], Hana Sahinbegovic[1, 2], Ondřej Venglář[1, 2], Ludmila Muroňová[1, 2], Lucie Broskevičová[1, 2], Daniel Bílek[1], Tereza Popková[1, 2], Hana Plonková[2], Jan Vrana[2], Vladimír Židlík[2], Pavel Hurník[2], Martin Havel[2], Matouš Hrdinka[1, 2], Zuzana Chyra[1, 2], Michal Šimíček[1, 2], Roman Hájek[1, 2]

[1]Ostravská univerzita, Ostrava, Česko

[2]Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

Extramedullary disease (EMD) is an aggressive manifestation of multiple myeloma (MM), where MM plasma cells (PCs) become independent of the bone marrow (BM) microenvironment and infiltrate other tissues and organs. The incidence of EMD is increasing and is associated with worse prognosis and drug resistance. Unfortunately, the molecular processes underpinning the pathogenesis of extramedullary form of MM that could help better tailor treatment, are poorly understood. Therefore, we performed the most comprehensive multiomics study of EMD cells to date combining the whole exome sequencing (WES), bulk RNA sequencing (RNA-seq) and single cell RNA sequencing (scRNA-seq) data from the largest cohort of EMD samples ever sequenced (N=15) collected between 2017-2023.

Methods

WES was performed for 15 EMD samples and 8 paired NDMM samples using Twist Comprehensive Human Exome. RNAseq was performed for 15 EMD, 8 paired NDMM, 7 unpaired NDMM and 15 unrelated RRMM samples using SMARTer Stranded Total RNA-Seq Kit v2. scRNAseq was performed for 5 EMD samples using Cedhromium 3' library kit. All sequencing was performed on Illumina platform. Only FACS/MACS sorted aberrant PCs were used in case bulk DNA/RNA sequencing. Chromosomal aberrations were evaluated using the combination of FISH and WES.

Results

We show that combination of genomic lesions1q21 gain/amplification and at least one mutated gene in MAPK signaling are the most frequent mutations in EMD, present in 14/15 (93%) and 13/15 (87%) EMD samples, respectively. Analyses of bulk RNAseq data showed up-regulation of pathways connected to cell proliferation and upregulation of potent growth factor IL6. Interestingly, CXCR4 gene, important for a homing of plasma cells in bone marrow, was significantly downregulated as well as production of immunoglobulins, with IGL being more prevalent than IGH. We focused on expression of molecular targets for modern immunotherapy, which could be effective in EMD. However, we observed decrease in expression of CD38, GPRC5D, SLAMF7 in EMD cells and lower expression of HLA molecules, which are important for action of immunotherapeutics. Intriguingly, our data suggested novel EMD targets with elevated expression of genes EZH2 and CD70, that are already in use in non-myeloma oncology. In addition, we identified CD8+ T and NK cells as the most abundant immune subsets in EMD microenvironment.

Conclusion

We performed the largest genomic study of EMD tumors to date and revealed that combination of 1q21 gain/amp and mutations in MAPK pathway are presumably defining genomic features of EMD. Next, transcriptomic profiling of EMD cells suggested high proliferative potential, decreased BM homing, decreased IG production, autocrine growth regulation and decreased expression of some key therapeutically relevant molecules. Finally, for the first time, we dissected the microenvironment of EMD tumors. Overall, our findings represent a significant contribution to understanding of biology and resistance of EMD.

O07

SPOLEHLIVÁ DETEKCE KLINICKY VÝZNAMNÝCH VARIANT V GENU TP53 S ALELICKOU ČETNOSTÍ POD 10%: MEZINÁRODNÍ STUDIE EVROPSKÉ VÝZKUMNÉ INICIATIVY PRO CLL (ERIC)

Šárka Pavlová[1, 2, 3], Jitka Malčíková[1, 2, 3], Lenka Radová[2], Borošová Tereza[2], Terézia Kurucová[2], Michael Doubek[1, 2, 3], Šárka Pospíšilová[1, 2, 3] and TP53 Network of European Research Initiative on CLL (ERIC)

[1]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česko
[2]CEITEC, Masarykova Univerzita, Brno, Česko
[3]Ústav lékařské genetiky a genomiky, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česko

The presence of mutations in the TP53 gene is a powerful prognostic and predictive marker in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Widespread use of NGS has enabled the detection of variants ≤10 % variant allelic frequency (low-VAF variants); however, the overall reliability and reproducibility of NGS techniques to identify such variants have been questioned repeatedly. Individual studies using sensitive, custom NGS-based assays have mostly demonstrated the shortened overall survival (OS) and event-free survival in patients with low-VAF TP53 variants treated with chemoimmunotherapy (CIT) regimens with median survival ranging between that of TP53 variants >10 % VAF (high-VAF) and wild-type TP53 (wt-TP53).

Within an ERIC multicenter study, we tested the ability of NGS methods used in diagnostic and research laboratories to detect low-VAF TP53 variants and analyzed the impact of the identified low-VAF variants on patients' survival.

In the first phase of the study (Fig. 1), seven sample mixes containing 23 pathogenic TP53 variants (range, 0.7-6.3% VAF) were analyzed in 41 ERIC centers using 44 NGS-based assays. All variants were validated with droplet

digital PCR (ddPCR); obtained values were used as a reference for the assessment of each NGS method's performance. NGS results were categorized as true positive (TP), false positive (FP; not present in original samples and reported by one center each), and not reported/false negative (FN). In total, laboratories reported 77.8% of all variants (784 out of 1008), reaching a sensitivity [TP/ (TP + FN)] of 85.6%, 94.5%, and 94.8% at 1%, 2%, and 3% VAF cut-off, respectively. While the VAFs of individual variants reported by laboratories varied, median values strongly correlated with ddPCR (R2=0.9841). Thirty-eight FP variants were reported by 10 laboratories, mainly <2% VAF (23 FP of VAF ≤1%, 14 FP of VAF >1 and ≤2%, 1 FP > 2%). Individual feedback was provided to improve the methods' performance and to help set an appropriate detection limit.

In the second phase of the study, 12 centers provided results of TP53 NGS-based analysis of 1092 CLL clinical samples taken before first-line treatment (median time from sample to treatment 40 days). The impact of low-VAF variants (1-10% VAF; N=59) on time to second treatment (TTST; event: second treatment, death) and OS calculated from 1st treatment initiation was compared to that of high-VAF variants (N=123) and wt-TP53 using logrank test with Benjamini-Hochberg correction of p-values. TTST (Fig. 2) of the low-VAF group was significantly shorter compared to wt-TP53 (P=0.013; median TTST wt-TP53 3.6 y, low-VAF 2.8 y, high-VAF 1 y) in patients not treated with targeted treatment (N=999). If del(17p) status was considered, median TTST was the shortest in patients with a combination of del(17p) and either high (0.8 y) or low-VAF (1 y) TP53 mutations, followed by high-VAF (1.5 y) and low-VAF (2.8 y) mutations in the absence of del(17p) (P<0.001, P=0.032, P<0.001, P=0.026, respectively, compared to wt-TP53/no del(17p) (3.6 y)). In patients receiving frontline targeted agents (N=73; enriched for TP53 mutations), the results suggested shorter TTST for the high-VAF group only, but the difference was not significant (Fig. 2; P=0.06; median wt-TP53 n.r., low-VAF 4.8 y and high-VAF 3.6 y).

OS of patients with low-VAF variants was significantly shorter compared to the wt-TP53 group in patients never treated with targeted treatment (P=0.033; median OS wt-TP53 6.6 y, low-VAF 3.2 y and high-VAF 2.1 y). Targeted therapy in 2nd or later therapy lines diminished the difference and only OS of the high-VAF group differed significantly from wt-TP53 (P<0.001; median OS wt-TP53 10.6 y, low-VAF 8.6 y, and high-VAF 5.1 y).

Altogether, we show that the cumulative reliability (no FN and FP) of methods tested increased continuously with VAF (Fig. 1), reaching 30% and 64% for variants ≥1.1% and 2% VAF, respectively. The reliability was affected by the type of NGS method and bioinformatic pipeline settings. We conclude that no strict threshold can be suggested from a technical standpoint. However, our results emphasize a strong need to validate/verify the NGS method, describe its limits, and report only reliable results. From a clinical standpoint, while low-VAF variants impact clinical outcomes for patients receiving CIT in the frontline setting, their clinical impact for patients treated with novel therapies remains to be evaluated in larger cohorts.

Supported by: Conceptual development of research organization (FNBr 65269705) of MH CR and the project National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102) - Funded by the European Union - Next Generation EU.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Figure 1: Performance of NGS methods

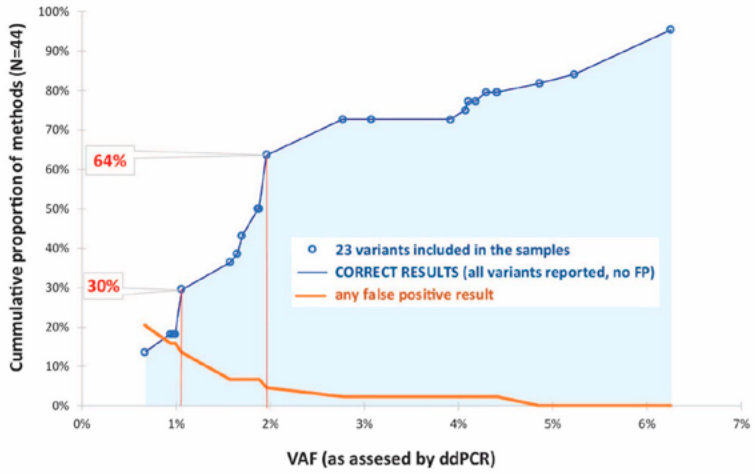
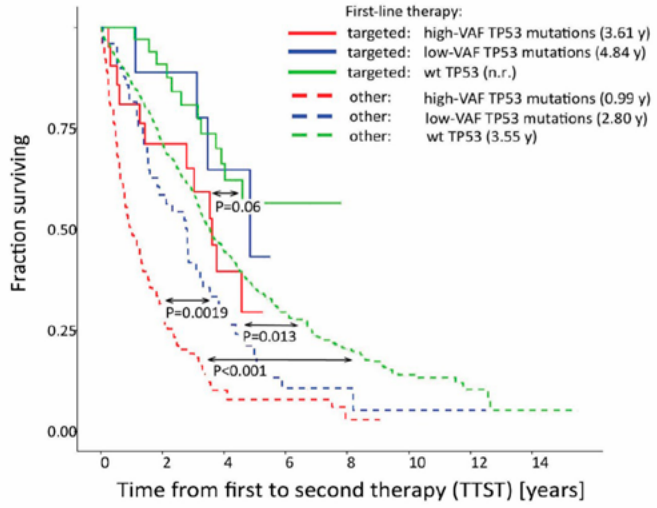


Figure 2: Time to second therapy



O08

FOXO1-RICTOR AXIS INDUCES ADAPTIVE INCREASE IN AKT ACTIVITY DURING BCR INHIBITOR THERAPY IN CLL: IMPLICATIONS FOR COMBINATION THERAPY

Laura Ondrišová[1)], Václav Šeda[1)], Eva Hoferková[1)], Giorgia Chiodin[2)], Kryštof Hlaváč[1)], Lenka Košťálová[1)], Gabriela Mladonická Pavlasová[1)], Daniel Filip[1)], Pedro Faria Zeni[1)], Jan Oppelt[1)], Anna Panovská[3)], Karla Plevová[3, l)], Šárka Pospíšilová[3)], Martin Šimkovič[4)], Filip Vrbacký[4)], Daniel Lysák[5)], Stacey M. Fernandes[6], Matthew S. Davids[6, r)], Alba Maiques-Diaz[7, s)], Stella Charalampopoulou[7)], Jose I. Martin-Subero[7)], Jennifer R. Brown[7, 6)], Michael Doubek[3)], Francesco Forconi[2)], Jiří Mayer[3)], Marek Mráz[1)]

[1)]Molecular Medicine, CEITEC MU, Brno, Česko
[2)]Cancer Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, Spojené království
[3)]Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko
[4)]4th Department of Internal Medicine – Haematology, University Hospital Hradec Kralove and Faculty of Medicine Hradec Kralove, Charles University, Prague, Česko
[5)]Department of Haematology and Oncology, University Hospital Pilsen,, Pilsen, Česko
[6)]Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Spojené státy
[7)]Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Španělsko

Background:
Genetic mechanisms of resistance to BCR inhibitors in CLL have been extensively described. However, it remains unknown whether non-genetic adaptation mechanisms to BTK inhibitors might exist. We focused on the possible role of the Akt pathway in adapting to BCR inhibitors since, in mouse models, PI3K-Akt activation is the only known factor that rescues the

apoptosis induced by BCR deletion in mature B cells (Srinivasan et al. Cell, 2009).

Aims:
We aim to describe non-genetic mechanisms of adaptation to BCR inhibitor therapy.

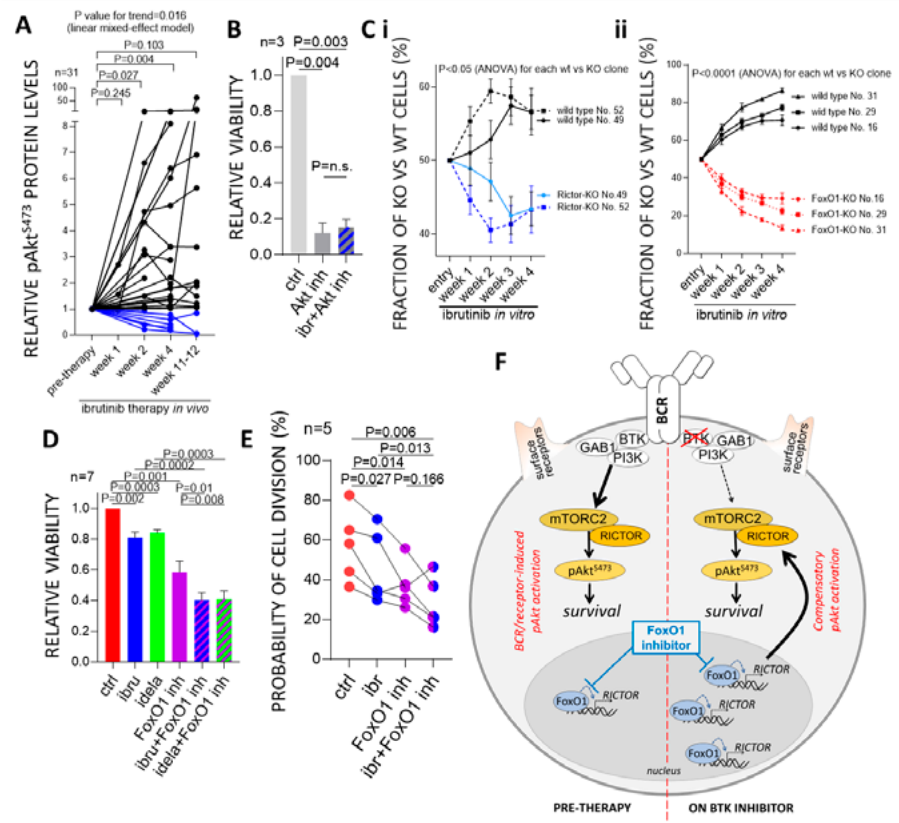
Methods:
We performed transcriptome profiling (Illumina) and analyzed samples obtained from CLL patients before and during ibrutinib or idelalisib therapy and performed gene editing in MEC1 cells to reveal the functional role of FoxO1/Rictor.

Results:
We show that in ~70% of CLL cases, ibrutinib increases Akt activity ($pAkt^{S473}$) above pre-therapy levels (31 patients with 87 samples; P<0.005; Fig. A). pAkt was also restored in ibrutinib treated MEC1 cells, where after an initial drop in Akt phosphorylation, its levels were induced within 5 days by >10 folds (P<0.05). Importantly, CLL cells obtained during ibrutinib therapy *in vivo* were highly sensitive (90% apoptosis) to Akt inhibitor MK2206 (Fig. B). RNA profiling of paired CLL samples obtained before and during ibrutinib (n=22) or single-agent idelalisib therapy (n=18) identified 16 differentially expressed mRNAs (with both drugs) involved in the PI3K-Akt pathway. Rictor induction was particularly notable since it is an essential assembly protein for mTORC2, which is known to phosphorylate Akt directly on S473 (Sarbassov et al. 2005). Analysis of samples obtained during therapy and genome-editing experiments in MEC1 cells revealed that transcription factor FoxO1 is directly responsible for Rictor/pAkt activation during ibrutinib and idelalisib treatment. Knock-out of FoxO1 or Rictor in the MEC1 cell line led to a 70% decrease in pAkt levels (P<0.0001) and resulted in a growth disadvantage in a competitive growth assay in the presence of ibrutinib (Fig. C; P<0.05). Similar results were obtained with idelalisib, suggesting that the FoxO1-Rictor-pAkt axis does not require BTK or PI3Kδ activity. pAkt levels were decreased after combinatory treatment of FoxO1 inhibitor (AS1842856) with ibrutinib or idelalisib in CLL and MEC1 cells. FoxO1 inhibitor decreased basal and ibrutinib-induced pAkt levels and blocked anti-IgM-induced pAkt and cMYC (P<0.01). FoxO1 inhibitor (0.5 uM) induced apoptosis alone (~40% CLL cell killing) or more potently in combination with ibrutinib or idelalisib (~60% apoptosis; Fig. D, n=7). The apoptosis induced by FoxO1 inhibition could not be rescued by coculture of CLL cells with HS5 cells or HS5 engineered to produce CD40L+IL21+IL4, and FoxO1 inhibitor blocked proliferation of primary CLL cells induced by these T-cell factors (Fig. E).

Summary/Conclusion:
We describe for the first time that the FoxO1-Rictor-pAkt axis is involved in non-genetic adaptation to BCR inhibitors in CLL (see Fig. F) and suggest that FoxO1 is a potential novel therapeutic target since its inhibition decreases CLL cell viability and reduces CLL proliferation induced by T-cell signals.

Supported by: Ministry of Health of the Czech Rep., grant no.NU20-03-00292, NU22-03-00117; ERC under the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme (grant agreement no.802644); National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, ID Project No.X22NPO5102) - Funded by the European Union-Next Generation EU; MH CZ-DRO (FNBr,65269705); MUNI/A/1558/2023.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ



O09

Impaired HSC fitness and accelerated leukemogenesis in a mouse model of chronic inflammation

Srdjan Grusanovic[1)], Monika Burocziova[1)], Petr Danek[1)], Maria Kuzmina[1, 2)], Miroslava K. Adamcova[1)], Romana Mikyskova[1)], Karolina Vanickova[1, 2)], Sladjana Kosanovic[1, 2)], Jana Pokorna[1)], Milan Reinis[1)], Tomas Brdicka[1)], Meritxell Alberich Jorda[1, 3)]

[1)]*Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague 142 00, Česko*

[2)]*Faculty of Science, Charles University, Prague 128 00, Česko*

[3)]*Childhood Leukaemia Investigation Prague, Department of Pediatric Haematology and Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, University Hospital Motol, Prague 150 06, Česko*

Background

Chronic inflammation (CI) is a hallmark of autoinflammatory disorders and is characterized by excessive production of cytokines. CI has been proposed as a factor that promotes solid tumor progression and metastasis. Accordingly, population-based studies identified a history of CI diseases as a risk factor for leukemia development. In order to investigate how CI affects hematopoietic stem cells (HSCs), as well as how it promotes leukemia development, we employed a mouse model suffering from chronic multifocal osteomyelitis (CMO). CMO mice exhibit a progressive autoinflammatory disorder that resembles human chronic recurrent multifocal osteomyelitis. CMO mice are asymptomatic until 7 weeks old, and after develop swollen paws, tail kinks, increased bone marrow (BM) cellularity, number of granulocytes, and production of cytokines.

Aims

To investigate (1) how sterile CI affects HSCs, (2) identify the mechanisms that are mediating these effects, and (3) determine whether the inflammatory environment can accelerate AML development.

Methods
Flow cytometry, generation of murine chimeras, limiting dilution transplantation assays, competitive BM transplantations, RNA sequencing, intraperitoneal injection of IL-6-, IL-6R-blocking antibody or Stat3 inhibitor, phospho-flow analysis, survival assays, MLL-AF9 retroviral infection, *TP53* deficient mouse model

Results
Our data showed that CMO HSCs are expanded in asymptomatic mice, and that this expansion continued as the mice grew older. Limiting dilution transplantation assays indicated that CMO HSCs are functionally impaired. Interestingly, MyD88-deficient CMO mice did not develop the inflammatory phenotype, however their HSC population was still expanded and functionally impaired. Next, we generated chimeras to investigate the effect of the CMO immune compartment and the CMO BM niche on HSCs. Our results showed that both CMO compartments affect HSC functionality. Furthermore, RNAseq analysis suggested that the loss of HSC function is in part mediated by the IL-6/Jak/Stat3 signaling pathway. Indeed, we detected increased levels of IL-6 in CMO serum, BM, as well as increased pStat3 levels in CMO HSCs. Treatment of CMO mice with IL-6- or IL-6R-blocking antibody significantly prevented the HSC expansion, while targeting pStat3 prevented their expansion and functional impairment. Remarkably, MLL-AF9 leukemic cells demonstrated a faster leukemic onset in CMO mice than in WT mice, and they exhibited enhanced growth *in vitro* when IL-6 was added to the cultures. Next, we investigated whether CI promotes cancer progression in a *TP53* deficient mouse model. We crossed CMO mice to *TP53*-deficient mice, and monitored their survival. Remarkably, CMO/*Tp53*$^{+/-}$ double mutants showed significantly accelerated tumor development and succumbed to disease faster than *Tp53*$^{+/-}$ non-inflammatory mice. *TP53* deficient mice do not exhibit myeloid transformation, however, we observed AML development in one CMO/*Tp53*$^{+/-}$ mouse, suggesting that CI might induce AML transformation in some genetically predisposed murine models.

Summary - Conclusion
Altogether, our data indicate that CI has a detrimental effect on HSCs and highlight the possibility of adding clinically available Stat3 inhibitors to the current treatment in order to preserve stem cell functions. Further, our results suggest that CI acts as an additional factor in the development of AML, providing additional understanding of the mechanisms of transformation.

O10
Distinct Cellular, Transcriptional, and Mechanistic Properties Determine HSC Fate During Emergency Granulopoiesis

Karolina Vanickova[1, 2], Mirko Milosevic[3], Irina Ribeiro Bas[1, 2], Monika Burocziova[1], Asumi Yokota[4], Petr Danek[1], Srdjan Grusanovic[1], Mateusz Chilinski[5, 6], Dariusz Plewczynski[5, 6], Jakub Rohlena[3], Hideyo Hirai[4], Katerina Rohlenova[3], Meritxell Alberich Jorda[1, 7]
[1]Laboratory of Hemato-oncology, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko
[2]Faculty of Science, Charles University, Prague, Česko
[3]Institute of Biotechnology of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko
[4]Laboratory of Stem Cell Regulation, School of Life Sciences, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo, Japonsko
[5]Laboratory of Bioinformatics and Computational Genomics, Faculty of Mathematics and Information Science, Warsaw University of Technology, Warsaw, Polsko
[6]Laboratory of Functional and Structural Genomics, Centre of New Technologies, University of Warsaw, Warsaw, Polsko
[7]Childhood Leukaemia Investigation Prague, Department of Pediatric Haematology and Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, University Hospital Motol, Prague, Česko

Emergency granulopoiesis (EG) is the process responsible for the rapid and enhanced production of granulocytes during acute infections. Traditionally,

EG was understood as a cellular mechanism mostly initiated and supported by myeloid progenitors, however, recent data suggest that hematopoietic stem cells (HSCs) might also participate in the process. To investigate whether and how HSCs contribute to the initial steps of EG, we performed scRNA-seq and ATAC-seq analysis of sorted murine HSCs 4 hours after *in vivo* lipopolysaccharide (LPS) administration, mimicking an acute bacterial infection. Strikingly, we observed radical transcriptional changes between HSCs isolated from PBS control and LPS treated mice, mostly marked by alterations in HSC lineage bias. We identified a steady state lymphoid-biased subpopulation of HSCs, marked by expression of *Procr* (CD201). Following LPS stimulation, the CD201 expression was lost and this population was transcriptionally rewired to a myeloid-biased HSC population. Accordingly, ATACseq data corroborated opening of myeloid-bias loci upon LPS administration rather than steady-state lymphoid-biased loci. Further, we confirmed the loss of CD201 expression in HSCs by flow cytometry in mice after LPS and G-CSF treatment, as well as *Candida albicans* infection, suggesting that the loss of CD201 expression is a general event during EG induced by different stimuli. Interestingly, the CD201 downregulation in HSCs was independent of the master regulator of EG C/EBPb, while we observed the contribution of the TLR4-MyD88 signaling axis.

Next, we functionally validated our scRNA-seq results *in vitro* and *in vivo*. When cultivated under myeloid differentiation conditions, the CD201- HSCs gave rise to mature granulocytes, whereas CD201+ HSCs remained rather immature. In transplantation settings, CD201+ HSCs showed increased engraftment and preferential bias to produce lymphoid cells, while CD201- HSC showed decreased engraftment ability and a bias towards myeloid production. Surprisingly, LPS challenge of BM chimeras transplanted with lymphoid-biased CD201+ HSCs led to EG response marked by rapid loss of lymphoid-biased multipotent progenitors (MPPs) and the expansion of myeloid-biased MPPs, thus confirming the lympho-myeloid switch observed in the scRNA-seq data. Interestingly, the treatment of WT mice with CD201 blocking antibody was able to partially impair the lympho-myeloid switch, suggesting that CD201 plays an active role in HSC during EG.

Mechanistically, we observed that both CD201+ and CD201- HSCs rely on different signaling pathways under EG. While CD201+ HSCs express higher levels of TLR4 and have higher activation of NF-κB signaling upon *in vitro* LPS stimulation, the CD201- HSCs express higher levels of G-CSF-R and have a higher activation of pSTAT3 signaling upon G-CSF-stimulation. Moreover, while the LIP isoform of C/EBPb, important for cell proliferation, is present in both CD201+ and CD201- HSCs, the LAP/LAP* isoform, important for myeloid differentiation, is present only in the CD201- HSCs fraction.

Altogether, our data suggest that EG is supported by a population of HSCs which upon pathogen sensing undergo a radical transcriptional rewiring that promotes their myeloid output. Initially, the pathogen is directly sensed by TLR4 on the surface of a steady state lymphoid-biased CD201+ HSCs, causing a rapid activation of the downstream NF-κB signaling pathway. Subsequently, the lymphoid-myeloid transcriptional switch, marked by the loss of CD201 expression, occurs and EG is then supported by myeloid-biased CD201- HSCs. CD201- HSCs respond to the infection in an indirect manner through G-CSF-R on their surface and exhibit enhanced pSTAT3 activation and elevated LAP/LAP* C/EBPb isoform, cellular mechanisms known to promote myeloid differentiation and granulocytic production. In conclusion, the switch from CD201+ to CD201- HSCs facilitates both fast and sustained EG leading to the supply of new granulocytes to fight the infection. This detailed understanding of the distinct cellular, transcriptional, and mechanistic properties that determine HSC fate during emergency granulopoiesis opens new venues to potentially modulate granulocytic production in certain clinical conditions such as sepsis.

This work was partially supported by a GACR 22-18300S, GAUK 327722, and IMG institutional funding RVO 68378050.

O11

Independent Prognostic Value of DNA-based Minimal Residual Disease Assessment in Unselected Population-based Cohort of Pediatric Acute Myeloid Leukemia

Marketa Zaliova[1, 2], Jan Zuna[1, 2], Lucie Winkowska[1, 2], Iveta Janotova[2], Justina Skorepova[1, 2], Julius Lukes[1, 2], Claus Meyer[3], Rolf Marschalek[3], Jiri Domansky[4], Zbynek Novak[5], Jan Stary[2], Lucie Sramkova[2], Jan Trka[1, 2]

[1]CLIP (Childhood Leukaemia Investigation Prague), Prague, Česko
[2]Department of Paediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Česko
[3]Institute of Pharmaceutical Biology/Diagnostic Center of Acute Leukemia (DCAL), Goethe-University, Frankfurt/Main, Německo
[4]Pediatric Oncology Department, University Hospital and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko
[5]Pediatric Department, University Hospital and Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Česko

Monitoring of minimal residual disease (MRD) in childhood acute myeloid leukemia (AML) can assess response to treatment and predict relapse. Current MRD monitoring methods in childhood AML – flow cytometry and quantitation of fusion transcripts – have significant shortcomings and do not cover the entire spectrum of patients. We demonstrated (Lukes et al, Hemasphere 2020) the feasibility of MRD monitoring using DNA-based primary targets in selected subgroups of AML. Now we extended this approach to the unselected consecutive population of pediatric AML.

We included 133 children (0-18) out of 135 consecutively diagnosed with AML in Czechia (2012-2022), all treated on non-MRD-based protocols. For genetic characterization, we used algorithm consisting of screening for recurrent gene fusions and mutations by PCR and targeted-NGS followed by transcriptome sequencing (WTS). Targeted-NGS (or PCR) was performed to identify genomic fusion sequences.

130 patients were eligible for MRD monitoring (3 patients died early). MRD was preferentially monitored by DNA-based qPCR (alternatively by amplicon NGS or qRT-PCR). MRD levels were expressed relative to diagnosis.

Primary genetic aberration was found by targeted screening in 102 children; remaining 31 were further investigated using WTS. In 27 children, WTS identified rare, novel or atypical primary genetic aberrations not covered by the targeted screening.

Primary genetic aberration was found in 97% of cases (129/133). Majority of AMLs (81%) were classified into common subtypes: AML with KMT2Ar, PML::RARA, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, mutation (m) of GATA1 , CEBPA or NPM1. Recurrent but rare aberrations in pediatric AML were found in 16 patients: UBTFm, RUNX1m, HOXA10 translocation, KAT6A::CREBBP, KAT6A::LEUTX, DEK::NUP214, BCR::ABL1, NUP98::NSD1 and CBFA2T3::GLIS2. In 5 patients, fusion genes were found, previously described sporadically (SPFQ::ZFP36L216, XPO1::TNRC1817) or not at all in AML (ETV6::CTNNB1, FUS::FEV, ZEB2::RUNX1). Only secondary aberrations were identified in remaining 4 patients.

In 82 patients (of 84 examined), genomic fusion sequence was found and qPCR designed and used. Of 41 children carrying genetic aberrations other than fusions, in 29 quantification system was successfully implemented. Altogether, quantification system for MRD monitoring was established in 122 patients, with primary aberrations as DNA targets in 116 patients, reaching sensitivity of 10-4 in 112 and 5x10-4 in 4 patients. Four and two children were monitored with sensitivity of 10-4 using secondary aberrations as DNA targets or by qRT-PCR-based quantification of fusion transcripts, respectively.

MRD clearance significantly differed among genetic subtypes: while GATA1m AML had the fastest response, in contrast to patients with prognostically favorable genetic subtypes - CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, CEBPAm and NPM1m – who were treated predominantly on the standard risk (SR) arm of the AML-BFM 2012 Registry Protocol and none achieved molecular remission (mREM) at D28 (70% vs 0%, p < 0.0001). Significant proportion of patients (25-89% within individual subtypes) did not achieve mREM even after the last block of chemotherapy. The response of patients with KMT2Ar AML and AML classified into remaining subtypes (predominantly intermediate- and high-risk) was overall faster compared to prognostically favorable subtypes on SR arm (KMT2Ar D28 mREM 33% vs 0% at D28, p < 0.0001). KMT2A::MLLT10/3 had faster clearance then other KMT2Ar (mREM D28 44% vs. 0% in other KMT2Ar, p = 0.02).

In a multivariate analysis including (cyto)genetic risk and treatment, D28 MRD was the only significant predictor of outcome using both the 10-3 (p = 0.006 for EFS and 0.012 for OS) and 10-2 levels (p = 0.004 for EFS and 0.01 for OS) for stratification. Similarly, in an alternative multivariate analysis model, D56 MRD (positive at any level versus negative) was also the only significant predictor of outcome independent of risk and treatment (p = 0.005 for EFS and 0.01 for OS)

In summary, we present a strategy for MRD monitoring in pediatric AML that is technologically feasible, real-life applicable to vast majority of all patients, and has clear prognostic significance.

Supported by National Institute of Cancer Research No. LX22NPO5102 funded by the European Union–Next Generation EU, and AZV grant NU20-07-00322.

O12

Non-virally Produced CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cells with Enhanced Tscm-like Immunophenotype for Therapy of Refractory B-cell Malignancies

Pavel Otáhal
UHKT, Praha, Česko

Objectives

The efficacy of CAR-T therapy is partially influenced by immunophenotype of the manufactured CAR-T cells. Products containing higher percentage of less-differentiated, T stem-cell memory subsets provide longer persisting therapeutic effect. We developed an alternative production method of non-viral gene transfer by electroporating non-activated T cells with piggyBac transposon DNA, followed by expansion in the presence of IL-21 cytokine to increase the prevalence of CAR-T cells with stem-cell memory phenotype. The product, designated UHKT CAR19, expresses a CAR containing a unique CD19-specific scFv and, 4-1BB-zeta intracellular signaling domain analogous to tisa-cel. UHKT CAR19 is a cryopreserved product and can be produced either from apheresis or from 200 ml of peripheral blood. UHKT CAR19 T cells showed cytotoxic effect ex vivo on CD19 positive tumor cell lines. In NSG mice model, UHKT CAR19 T cells efficiently inhibited tumor growth and demonstrated safe toxicity profile at 100 times the maximal dose. CAR gene integration sites were determined by targeted locus amplification method showing equal distribution throughout the genome without preference for specific sites.

Methods: We report preliminary results of an ongoing phase I study (NCT05054257) in which the safety and efficacy of autologous UHKT CAR19 in adult patients with relapsed or refractory B-ALL or B-NHL are evaluated. This phase I trial uses a dose-escalating scheme, where all patients receive 25 mg/m2/d of fludarabine for 5 days and 500 mg/m 2/d of cyclophosphamide for 2 days followed by a single infusion of UHKT CAR19. A group of patients (n=32) treated with tisa-cel as a standard-of-care was used to

compare the properties of the manufactured product, such as the immunophenotype (Fig. 1), expansion after administration to patients (Fig. 2), and preliminary clinical response in the ongoing clinical trial.

Results: Comparison of the UHKT CAR19 with tisa-cel revealed a higher percentage of stem-cell memory-like CAR-T cells in UHKT CAR19 product, in both CD4+ and CD8+ CAR+ T cells. UHKT CAR19 had elevated percentage of CD45RA+CD62L+ (43% vs. 12%, p= 0,0007; 61% vs. 19%, p = 0,0012), CD27+CD28+ (86% vs. 40%, p= 0,0002; 93% vs. 30%, p= <0,0001), and lower amount of PD-1+ (11% vs. 71%, p= <0,0001; 14% vs. 32%, p= 0,0044) CAR T cells (UHKT CAR19 vs. tisa-cel, CD4+; CD8+ CAR T cells respectively). So far, seven subjects were infused with up to 1x10e6 CAR-T per kg. We have observed efficient expansion of UHKT CAR19 T cells in vivo following the treatment, even at the lowest administered dose of 0.1x10e6 CAR-T per kg. The comparison of UHKT CAR19 in vivo expansion with tisa-cel revealed that UHKT CAR19 expanded to similar levels as tisa-cel. None of the patients manifested any dose-limiting toxicities. There was no occurrence of non-hematological adverse events above grade 3, CRS was observed in only one patient (grade 1, fever). A patient previously treated with multiple lines of chemotherapy, tisa-cel and two alloHSCTs developed a prolonged grade 4 cytopenia due to a secondary graft failure. Six out of seven subjects demonstrated clinical response and achieved CR >3 months. The single non-responding patient had a rapidly progressing Burkit lymphoma with high tumor burden.

Conclusions: Infusion of UHKT CAR19 was safe and we observed anti-tumor effects in six out of seven patients so far included in the trial. Our manufacturing method enables efficient production of CAR-T cells with stem-cell memory-like phenotype. We are enrolling patients in the high-dose group for the clinical trial.

Supported by grant AZV NU22-05-00374.

Fig. 1

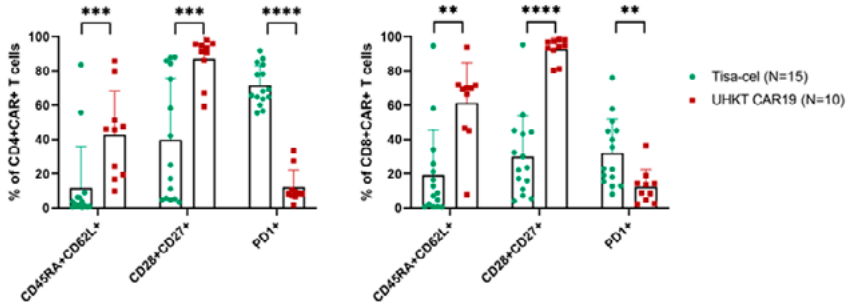
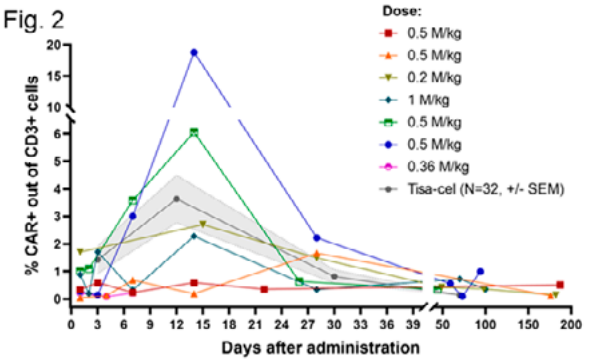


Fig. 2



SBORNÍK ABSTRAKTŮ

POSTEROVÁ SEKCE

(POSTERY P01 – P54)

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

P01

CHRONIC INFLAMMATION PROMOTES EXTRAMEDULLARY HEMATOPOIESIS VIA UPREGULATION OF MATRIX METHALLOPROTEINASE 9

Maria Kuzmina[1, 2], Srdjan Grusanovic[1], Nataliia Pavliuchenko[3], Tomas Brdicka[3], Meritxell Alberich-Jorda[1, 4]

[1]*Hematooncology, Institute of Molecular Genetics, Prague, Česko*
[2]*Faculty of Science, Charles University, Prague, Česko*
[3]*Laboratory of Leukocyte Signalling, Institute of Molecular Genetics, Prague, Česko*
[4]*Childhood Leukemia Investigation Prague, Department of Pediatric Hematology and Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, University Hospital Motol, Prague, Česko*

Chronic inflammation is a condition characterized by a long-term increased in cytokines and chemokines. It has been reported that chronic inflammatory conditions favor the establishment of new hematopoietic sites outside of the bone marrow (BM), a condition known by the term of extramedullary hematopoiesis (EMH). EMH has been described in pathological conditions in which the BM is inefficient and unable to fulfill the hematopoietic demands. Nevertheless, little is known about how chronic inflammation induces EMH, how it affects hematopoietic stem cells (HSCs), and what are the mechanisms leading to it. Here, we employed a mouse model of Chronic Multifocal Osteomyelitis (CMO) which develops sterile chronic inflammation due to a mutation in the *Pstpip2* gene. CMO mice exhibit expansion of the myeloid compartment, swollen paws, and kinks in the tail. Recently, we reported that HSC in the BM of CMO mice present reduced functionality due to hyperactivation of the IL-6/Jak/Stat3 signaling pathway.

Aims:
The aims of this study are (1) to determine whether CMO mice develop EMH, (2) to functionally characterized the HSCs in EMH sites in CMO mice, and (3) to decipher the mechanisms that promote EMH under chronic inflammatory conditions.

Methods:
Flow cytometry assays, transplantation assays, generation of chimeras, extreme limiting dilution transplantation assays, *in vitro* cultivation, RT-PCR, ELISA, gelatinase assays, MMP9 administration in vivo, genome-wide gene expression profile, mass spectrometry.

Results:
Since EMH is commonly accompanied by the presence of HSCs in circulation, we assessed the presence of $Lin^{-}ckit^{+}Sca\text{-}1^{+}CD48^{-}CD150^{+}$ cells in peripheral blood of CMO mice. We observed increased number of HSCs in circulation of CMO mice, and colony culture assays and murine transplantation experiments demonstrated that these HSCs were functional. Next, we investigated whether CMO mice had HSCs in spleen, a common site of EMH. We observed that CMO mice exhibited higher number of HSCs in spleen, however their functionality was reduced in comparison to wt splenic HSCs. These observations prompted us to search for additional sites of EMH which could further support hematopoiesis under chronic inflammatory conditions. Interestingly, we detected the presence of HSCs in the inflamed paws of CMO mice, and remarkably paw HSCs were able to engraft and reconstitute hematopoiesis in lethally irradiated mice. Further, we investigated which compartment was mediating the occurrence of EMH in CMO mice. Using murine chimeras, we observed that while the BM niche from CMO mice was not mediating the presence of HSCs in the sites of EMH, the CMO immune cells were responsible for the presence of HSCs in peripheral blood, spleen, and paws. Mechanistically, we showed that despite the increased presence of HSC anchoring tools to the BM (CXCR4, VLA-4, and SDF-1), HSCs in CMO conditions were mobilizing to EMH sites. Transcriptomic analysis determined elevated levels of metalloproteinases in CMO mice, and ELISA and gelatinase assays verified the elevated levels and activity of MMP9. Next, we showed that blocking MMP9 activity with SB-3CT prevented mobilization of HSCs in CMO mice.

Summary/Conclusion:
Altogether, our data indicate that chronic inflammation promotes HSCs mobilization from the BM and leads to the development of EMH. We determined that the immune cells in CMO mice, but not the non-hematopoietic BM niche, mediate HSC mobilization by producing high levels of activated MMP9.

The work was partially funded by the National Institute for Cancer Research (Program EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102) - Funded by the European Union - Next Generation EU.

P02

Metabolomic profiling confirms the key role of oxidative stress in the pathophysiology of Diamond-Blackfan anemia

Ondřej Jahoda[1)], Dana Dobešová[2)], Katarína Hlušičková Kapraľová[1)], Simona Kureková[1)], Vladimír Divoký[1)], Dagmar Pospíšilová[3)], David Friedecký[2)], Monika Horváthová[1)]
[1)]Ústav biologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc, Česko
[2)]Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc, Česko
[3)]Dětská klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko

Diamond-Blackfan anemia (DBA), a rare congenital bone marrow failure syndrome, characterized by severe anemia, erythroblastopenia, and congenital malformations is mostly associated with pathogenic variants in ribosomal protein (RP) genes, which cause their haploinsufficiency. The marked heterogeneity of the disease, related to different severity of hematological and non-hematological symptoms and diverse response to treatment, even in patients harboring the same RP mutation is not fully understood. Similarly, the mechanisms responsible for the predisposition of DBA patients to cancer await elucidation. We previously showed that the formation of reactive oxygen species (ROS) exceeds the anti-oxidant capacity of DBA erythrocytes leading to their higher susceptibility to destruction. Using DBA patients' samples and CRISPR/Cas9-created Rps19- and Rpl5-haploinsufficient MEL cellular models we also showed, that excessive oxidative stress, DNA damage, and activation of DNA damage response of erythroblasts is associated with an increased production of pro-/inflammatory cytokines and induction of apoptosis and senescence.

In recent years, the use of metabolomic analysis appears as a promising tool that could contribute to a better understanding of the pathophysiology of the disease and discovery of novel biochemical markers with their potential use in diagnostics and prognostication. We therefore performed targeted metabolomic analysis of serum and erythrocyte samples from DBA patients (n=26) and healthy controls (n=10) using hydrophilic interaction chromatography-mass spectrometry (HILIC-MS) where 129 metabolites were detected. Significant changes in the metabolome of DBA patients were observed, with the key deregulated metabolites involved in the antioxidant defense and energy metabolism; the reduction of amine compounds (creatinine, guanidinoacetate) and hippurate in DBA patients compared to controls was also noted. In two DBA families analyzed, the altered erythrocyte metabolism and markers of oxidative stress distinguished the patients from their asymptomatic family members with the same RP mutation. The incubation of erythrocytes from symptomatic DBA patients with antioxidant N-acetylcysteine *in vitro* led to normalization of ROS levels in erythrocytes.

Similarly, the treatment of Rpl5- and Rps19-haploinsufficienct MEL cells with a proinflammatory cytokine inhibitor pomalidomide, resulted in the amelioration of oxidative DNA damage (assessed by the presence of 8-oxoguanine, 8-oxoG) and reduction of p53 activation. In addition, targeted metabolomic analysis of cellular extracts showed clear separation of Rps19- and Rpl5-haploinsufficient MEL cells from control cells with significant changes affecting the level of many carbohydrates and acylcarnitines. Elevated levels of glutathione and pentose phosphate cycle intermediates in Rps19- and

Rpl5-haploinsufficient MEL cells correspond with their need to cope with increased oxidative stress. Significantly increased levels of deoxynucleotides, mainly in Rpl5-haploinsufficient MEL cells, could be related to DNA damage response (DDR) process to promote repair of ROS-mediated damaged DNA. Nucleotide formation is an energy intensive process and therefore the observed decrease in acylcarnitines could be related to increased beta oxidation and increased formation of reduced coenzymes. This result from model MEL cells is consistent with 8-oxoG foci and activation of ATM (a DDR kinase) observed in erythroblasts of DBA patients expanded *in vitro*. Importantly, immunoreactivity for 8-oxoG and phospho-ATM S1981 was detected also in non-erythroid bone marrow cells of two DBA patients, who recently developed myelodysplastic neoplasia (MDS).

Collectively, our data support the involvement of oxidative stress and pro-/inflammatory cytokines in the pathophysiology of DBA and suggest that the treatment aiming to reduce oxidative stress and/or suppress inflammation could alleviate the severity of the disease, though additional studies are needed. The potential link between oxidative damage, inflammatory cytokines, and cancer risk in DBA also deserves further research.

Grant support: The Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (8F20005), European Union - Next Generation EU, Program EXCELES (LX22NPO5102); Internal grant of Palacky University (IGA_LF_2023_002).

P03

Management chirurgických výkonů u pacientů s dědičným deficitem FVII – 15letá praxe ve Fakultní nemocnici Ostrava

Radomira Hrdličková, Šárka Blahutová, Zuzana Čermáková
Krevní centrum, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava-Poruba, Česko

Úvod: Dědičný nedostatek faktoru VII (FVII) je nejčastější ze vzácných dědičných poruch koagulace. Klinické příznaky se pohybují od asymptomatických až po těžké život ohrožující poruchy. Scientific Standardization Committee ISTH klasifikovala vrozený nedostatek aktivity FVII (FVII:C) následovně: těžká forma FVII:C<10 %; středně těžká forma FVII:C 10-20 %; lehká forma FVII:C 20-50 %. Účinné hemostázy během operace lze obvykle dosáhnout při FVII:C 10-20%, závisí však i na typu operace.

Metodika: V Hemofilickém centru komplexní péče pro dospělé při FN Ostrava je evidováno 45 pacientů s deficitem FVII. Těžkou formu má celkem 25 pacientů, z toho osm pacientů FVII:C<1 %; tři pacienti mají středně těžkou a 16 pacientů lehkou formu. Dvacet čtyři našich pacientů s FVII:C<20 % podstoupilo v letech 2008-2022 36 chirurgických výkonů. Dvacet pět chirurgických výkonů bylo zvládnuto za substituce plazmatickým FVII (pdFVII, Factor VII Baxalta/dříve Baxter), u 10 pacientů byl použit aktivovaný rekombinantní FVII (rFVIIa, NovoSeven®). V jednom případě byly oba léky použity postupně (z důvodů zásobování).

Výsledky: rFVIIa byl aplikován v dávce 15-30 ug/kg a pdFVII v dávce 8-20 IU/kg každé 4 hodiny během prvních dvou dnů, 3.-6. den co 6 hodin, od 7. dne co 8 hodin. Doba substituce se pohybovala v rozmezí 1-10 dnů v závislosti na typu operace. Všem pacientům byla současně podávána kyselina tranexamová jako konkomitantní terapie po dobu 5-10 dnů po operaci s výjimkou pacientů podstupujících operaci katarakty a operaci tumoru ledviny. U 24 operací byla použita tromboprofylaxe nízkomolekulárním heparinem (LMWH).

Závěr: Při operacích substituovaných pacientů jsme u žádné skupiny pacientů nezaznamenali nadměrné krvácení. Pooperační průběh byl bez komplikací s výjimkou jedné plicní embolie i přes profylaxi LMWH, diagnostikovanou 49. den po nefrektomii pro renální karcinom u muže s FVII:C 1,4 % a více rizikovými faktory pro tromboembolii.

P04

Uncovering the origins of embryonic hematopoiesis

Michaela Šímová[1)], Carlos Eduardo Madureira Trufen[1)], Iva Šplíchalová[2)], Jan Kubovčiak[3)], Michal Kolář[3)], Vendula Novosadová[4)], Jan Procházka[1, 4)], Dominik Filipp[2)], Radislav Sedláček[1, 4)], Jana Balounová[4)]

[1)]Laboratory of Transgenic Models of Diseases, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Vestec, Česko
[2)]Laboratory of Immunobiology, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko
[3)]Laboratory of Genomics and Bioinformatics, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko
[4)]Czech Centre for Phenogenomics, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Česko

The emergence of blood cells during mammalian embryonic development occurs in three independent waves. The first blood cells emerge in the extra embryonic yolk sac (YS) and they are essential for successful embryonic development. YS provides the embryo with primitive erythrocytes (wave 1) and later with erythro-myeloid progenitors (EMPs; wave 2). Hematopoietic stem cells (HSC, wave 3) emerge later in the intraembryonic aorta-gonad-mesonephros region. The 2nd and 3rd wave progenitors then colonize the fetal liver, where they expand and differentiate. Before birth, these progenitors seed the bone marrow niche, where the HSCs gradually take over for the hematopoiesis.

Due to the high similarity of all hematopoietic progenitors, there is a lack of genetic models that would enable specific tracing of individual hematopoietic waves. Consequently, the molecular details behind the niche-dependent specification of different progenitors are still poorly understood. The EMP wave is the major source of red blood cells during the second two trimesters of human pregnancy. Understanding the emergence of EMP-derived erythropoiesis is important for future clinical applications in pre and early post-natal therapy for extremely low birth weight newborns, who often develop anemia.

The goal of our project is to map the development of YS-derived hematopoietic lineages. We are using scRNA-Seq in combination with flow cytometry to identify new markers of different hematopoietic progenitors. To uncover molecular mechanisms behind the EMPs emergence and differentiation, we work with knockout models of EMP-relevant genes. We are also working on the development of more precise lineage tracing models, which will enable distinguishing the hematopoietic waves in their niches.

By focusing on EMP hematopoiesis with above-mentioned tools, we aim to map the cell differentiation and the modulation of EMPs by diverse niches, and to reveal the origin of primitive erythrocytes and asses the controversial existence of primitive macrophages.

P05

Somatic Mutations in Cancer-related Genes Were Observed More Frequently in AYA CML Patients Compared to Elderly at Diagnosis, Whereas the Frequency Was Markedly Higher in Elderly Patients During TKI Treatment

Jitka Křížková[1)], Václava Polívková[1)], Nikola Čuřík[1)], Adam Láznička[1)], Adéla Benešová[1)], Pavla Suchánková[1)], Hana Klamová[1)], Markéta Šťastná Marková[1)], Dana Srbová[1)], Jan Zuna[2)], Markéta Žaliová[2)], Jan Trka[2)], Pavel Semerák[1)], Tomáš Kalina[2)], Cyril Šálek[1)], Kateřina Machová Poláková[1)]

[1)]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko
[2)]Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česko

INTRODUCTION: Several works showed that patients with chronic myeloid leukemia (CML) diagnosed at the age of 18 to 39 years (adolescent and young adults, AYAs), had a worse outcome of tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy compared to elderly patients. Only limited data on the molecular background differing AYA from the other age groups are available.

Objectives: To characterize the somatic mutation landscape of AYA CML patients in chronic phase at the time of diagnosis and follow-up in comparison to pediatric and elderly patients, and to follow their clonal evolution. Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) patients were included for comparison.

METHODS: Samples from the time of diagnosis (CML children N=18; AYA N=69; elderly N=70; Ph+ ALL children N=32, AYA N=13, elderly N=39) and TKI treatment follow-up (CML AYA N=69, elderly N=70) were analyzed with custom panel (22 whole genes, 40 selected exons). To follow the clonal evolution vital cells available from 10 CML patients were FACS sorted into populations of neutrophils, monocytes, T- and B-lymphocytes. Genomic *BCR::ABL1* (g*BCR::ABL1*) and mutations were quantified using ddPCR in the sorted cells.

Results: At the time of diagnosis, a slightly higher frequency of somatic mutations, was detected in AYA CML patients (28%, 19/69) compared to elderly (20%, 14/70) and children (11%, 2/18). The similar trend with markedly higher differences was observed in Ph+ ALL patients (62% 8/13 of AYA, 31% 12/39 of elderly, 22% 7/32 of pediatric). The most frequently mutated genes in AYA and elderly CML patients were identically *ASXL1*, *DNMT3A*, and *TET2*. Other mutated genes in AYA were *FBXW7*, *IDH2*, *IKZF1*, *PHF6* and *KDM6A*, *SETD2*, *SF3B1* in elderly. Considering the treatment response, a higher number of mutations at diagnosis were found in the AYA patients that responded optimally in follow-up (21%, 7/33) than in elderly 4% (1/26) and a slightly higher frequency of mutations in AYA patients who later failed on TKI (35%, 8/23) than in elderly 30% (13/43). In contrary, the frequency of acquired mutations or persisted mutations from diagnosis detected during TKI therapy was higher in elderly that failed on TKI therapy (67%, 29/43) than in AYA (52%, 12/23). The treatment failure was associated with *de novo* mutations in *ABL1*, *RUNX1*, *TET2*, *ASXL1* in AYA and elderly CML patients, and in addition in *IKZF1*, and in *DNMT3A*, *WT1*, *JAK2*, respectively.

Sorted cells were analyzed from the time of optimal response in 7 CML patients (+ diagnostic sample of 2 patients) with mutated *ASXL1* in 6 patients, *FBXW7* in 1 patient, *DNMT3A* in 1 patient and *IDH2* in 1 patient. Samples from the time of therapy failure were available for sorting of 3 patients (+ diagnostic sample of 1 patient). All mutations were detected in g*BCR::ABL1* positive neutrophiles and monocytes. The g*BCR::ABL1* levels matched exactly with the levels of mutations except for 1 patient with *ASXL1*-mutated subclone (VAF 5%), which was found in g*BCR::ABL1* positive cells. Similar data were found in patients with therapy failure. However, in one patient with secondary failure, the *ASXL1* mutation detected at diagnosis disappeared. In all 10 CML patients, g*BCR::ABL1* and mutations were not detected in T- and B- lymphocytes under the therapy. In diagnostic samples some g*BCR::ABL1* and

mutations positive T- and B- lymphocytes were found, but the levels were 3-4 log lower compared to levels in neutrophils and monocytes, which likely correspond to the contamination (purity check was done after sorting) than to the presence of a very small subset of physiological lymphoid cells.

CONCLUSIONS: Of all age groups, AYAs had the highest number of mutations detected at the time of diagnosis with differences in the spectrum between CML and Ph+ ALL. A markedly higher *de novo* acquisition of mutations was observed in elderly CML patients during TKI treatment. Moreover, therapy failures were observed more frequently in elderly than in AYA CML patients. Clonal analysis of 10 CML patients outlined that myeloid, but not lymphoid stem/progenitor cells were mutated.

Supported by MZCR NU21-07-00225

P06

Expression and interactions of antiapoptotic proteins were associated with sensitivity of TKI resistant CML clones to BH3-mimetics

Pavel Burda[1)], Nikola Curik[1)], Adam Laznicka[1)], Jitka Krizkova[1)], Tomas Smazik[1)], Alexandra Dolníková[2], Pavel Klener[2)], Pavel Semerak[1)], Tomáš Kalina[3)], Katerina Polakova[1)]

[1)]Department of Molecular Genetics, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko
[2)]Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko
[3)]Childhood Leukaemia Investigation Prague, Department of Paediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko

Objectives: Despite the success in CML therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), some patients may develop resistance to several lines of TKIs including ponatinib. Hence, alternative treatment modalities are still required. Due to the importance of the BCL-2/ MCL-1/BCL-XL-regulated apoptosis pathway in leukemia development and drug resistance, it is of interest to establish which proteins are most important for individual CML subclones for their survival. To conclusively address this question, we tested a panel of previously established imatinib/ponatinib cross-resistant clones of KCL-22 CML myeloblasts against set of BH3-mimetic drugs designed to target individual pro-survival proteins.

Methods: KCL-22 cell line (DSMZ ACC-519) was used to establish two imatinib resistant clones (4 μM) and subsequently eight imatinib/ponatinib (10 nM) cross-resistant clones. Clones were characterized for mutations in BCR::ABL1 and other cancer-related genes. IC50 values for venetoclax – anti-BCL-2, S63845 – anti-MCL-1, A-1155463 - anti-BCL-XL were measured. Western blot analysis was used to determine protein expression in individual clones. Protein co-immunoprecipitation revealed protein-protein interactions and its changes after exposure to BH3-mimetics.

Results: Imatinib- and imatinib/ponatinib- cross resistant CML clones harboring mutation T315I (n=2) or various T315I-inclusive BCR::ABL1 compound mutations (n=5) showed heterogeneous but generally significant sensitivity to venetoclax and S63845, while some of these clones displayed high resistance to A-1155463. Imatinib- and imatinib/ponatinib- cross resistant clones harboring oncogenic mutation G12V in KRAS (n=3) were highly resistant to BCL-2 and BCL-XL inhibitors, while showed modest sensitivity to S63845. Mechanisms of sensitivity/resistance to BH-3 mimetics were assessed by measuring levels of antiapoptotic proteins and determining of their interactions with proapoptotic molecules. BCL-2 and BCL-XL proteins were expressed ubiquitously, albeit in various levels, while only KRAS-mutated clones expressed MCL-1 protein in detectable levels. Low level of BCL-XL and MCL-1 proteins and high level of BCL-2/BIM complexes were the major determinants of sensitivity to venetoclax with suggested BAX-dependent effect. On the contrary, venetoclax resistance was mediated by increased BCL-XL or

MCL-1 levels after drug exposure, plausibly offering buffer for pro-apoptotic proteins released from BCL-2. Sensitivity to A-1155463 was associated with high levels of BCL-XL/BIM complexes, which were effectively impaired by A-115543. Low expression of BCL-XL protein and increased level of MCL-1 after drug exposure predicted resistance. High expression of BCL-2 and its increasing levels after exposure to S63845 indicate resistance to this drug.

Conclusion: Our data showed heterogenous sensitivity of individual CML clones to BH-3 mimetics reflecting diverse involvement of major antiapoptotic proteins in the control of blasts survival. While majority of T315I-mutated clones displayed good sensitivity to venetoclax, S63845 seems to be most potent inhibitor suggesting its promising potential in the co-treatment of TKI-resistant progressed CML.

Grant support: MZCR č. 00023736 and GAUK 492222

P07

ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING THE DECISION TO STOP TKI TREATMENT IN CML PATIENTS IN DEEP MOLECULAR RESPONSE

Lukáš Semerád[1)], Daniela Žáčková[1)], Petra Bělohlávková[2)], Jaroslava Voglová[2)], Edgar Faber[3)], Ivana Skoumalová[3, f)], Michal Karas[4, g)], Hana Klamová[5, h)], Cyril Šálek[5, i)], Dana Srbová[5, j)], Hana Žižková[5, k)], Lukáš Stejskal[6, l)], Olga Černá[7, m)], Eduard Cmunt[8], [n)], Petra Čičátková[1, o)], Anežka Kvetková[1, p)], Tomáš Horňák[1, q)], Ivana Ježíšková[1, r)], Tomáš Jurček[1, s)], Barbora Weinbergerová[1, t)], Jiřina Procházková[1, u)], Radka Štěpánová[9, v)], Adam Svobodník[9, w)], Kateřina Machová-Poláková[5, x)], Pavel Žák[2, y)], Tomáš Papajík[3, z)], Pavel Jindra[4, aa)], Jiří Mayer[1, ab)]

[1)]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

[2)]IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

[3)]Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko

[4)]Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko

[5)]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

[6)]Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

[7)]Hematologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česko

[8)]I. interní klinika – klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

[9)]Farmakologický ústav LF, Masarykova univerzita, Brno, Česko

Background:
Stopping TKI treatment in patients with CML is getting more frequent but many questions remain unanswered. It is not even known the proportion of patients who do not actually want to stop the TKI treatment although they are in the long-term deep molecular response.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Aims:
To determine how many patients with CML in deep molecular response do not wish to stop TKI treatment. To evaluate the reasons for the decision not to stop TKI treatment.

Methods:
The Czech nation-wide clinical trial HALF, which started in June 2020, tests to stop TKIs in CML patients after the two-step dose reduction. An integral part of the clinical trial was the questionnaire Anti-HALF. All patients who did not want to enter the HALF project were asked to complete the questionnaire.

Results:
In June 2020, the number of living patients with CML registered in CELL database was 1751. By the end of 2022, the stopping of TKI treatment was offered to 246 of them (14%/1751 pts); 190 of 246 pts (77.2%) were enrolled (HALF patients, H pts), 45 (18.3%) did not want to participate, but completed the Anti-HALF questionnaire (Anti-HALF patients, AH pts), and 11 (4.5%) refused even to complete the survey. AH pts were more frequently of female sex (64.4% vs. 46.8%; p=0.046), elderly (median 67.5y vs. 61.8y; p =0.0342), more frequently retired or unemployed (75.6% vs. 54.5%; p=0.0171) and with already reduced dosing of imatinib (55.6% vs. 34.3%; p=0.0223). The factors which did not seem to play a role were the type of TKI and, unexpectedly, the presence of subjective side effects, or the average distance to travel to treating physician. The AH pts took longer their current TKI, but this difference had a borderline statistical significance (median 9.2y vs. 8.0y; p=0.0764). The AH pts were minimally or not stressed during the regular follow up (82.2%), they felt the TKI as effective and safe treatment (57.8%), were very compliant (80.0%), mostly without any subjective side effects of TKI (62.2%). The decision to enter or not the trial was rather difficult for AH pts (53.3%), with serious concern about the disease recurrence (62.2%) and less effective re-treatment (55.6%).

Conclusions:
A high proportion of patients with CML do not want to stop TKI treatment despite fulfilling the generally accepted stopping criteria. This fact has to be taken into the account when counselling the patients.

P08

Real world population-based data from nationwide registry support the existence of accelerated phase in newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) patients even in tyrosine kinase inhibitors (TKIs) era

Tomas Hornak[1)], Jiri Mayer[1, 2)], Petra Cicatkova[1)], Lukas Semerad[1)], Anezka Kvetkova[1, e)], Hana Klamova[3, f)], Edgar Faber[4, g)], Petra Belohlavkova[5, h)], Michal Karas[6, i)], Lukas Stejskal[7, 8, j)], Eduard Cmunt[9, k)], Olga Cerna[10, l)], Dana Srbova[3, m)], Hana Zizkova[3, n)], Lucia Vrablova[4, o)], Ivana Skoumalova[4, p)], Jaroslava Voglova[5, q)], Tereza Jurkova[11, r)], Marie Chrapava[11, s)], Tomas jurcek[1, t)], Ivana Jeziskova[1, u)], Marie Jarosova[1, v)], Katerina Machova Polakova[3, w)], Tomas Papajik[4, x)], Pavel Zak[5, y)], Pavel Jindra[6)], Daniela Zackova[1)]

[1)]Dpt. of Internal Medicine Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, Brno, Česko
[2)]Central European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, Brno, Česko
[3)]Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko
[4)]Dpt. of Hemato-oncology, University Hospital Olomouc and Palacky University, Olomouc, Česko
[5)]4th Dpt. of Internal Medicine and Hematology, University Hospital Hradec Kralove and Charles University, Hradec Kralove, Česko
[6)]Dpt. of Hemato-oncology, University Hospital Pilsen and Charles University, Pilsen, Česko
[7)]Dpt. of Hematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Česko
[8)]Dpt. of Hematooncology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko
[9)]1st. Internal Dpt, General University Hospital Prague, Prague, Česko
[10)]Dpt. Of Hematology, University Hospital Kralovske Vinohrady and Charles University, Prague, Česko
[11)]Institute of Biostatistics and Analyses, Brno, Česko

Background

For decades, CML has been considered to be a triphasic disease recognizing 3 distinct stages: chronic phase (CP), accelerated phase (AP), and blast crisis (BC). Since the discovery of TKIs, the prognosis of CML patients has rapidly improved and less than 10% of patients diagnosed in CP experience disease progression on the therapy. Based on low incidence of CML progression and the fact that CML biological behavior seems biphasic, the new WHO 2022 classification of CML deemed AP less relevant and suggested the omission of AP. Many experts, however, still advocate for its inclusion in CML classification (e.g. ELN 2020, ICC 2022, NCCN 2023), even though the universal definition of AP is not established and differs in between publications.

Methods

This retrospective, real-world study is based on the Czech nationwide CML registry INFINITY with the data of newly diagnosed CML patients who agreed and provided their written consent. Recruited subjects were adult patients diagnosed in years 2005 – 2022 with sufficient data to determine the phase of the disease at the diagnosis and follow-ups to assess their overall survival (OS), disease specific survival (DSS) and progression-free survival (PFS). Phase of the disease at the time of diagnosis was determined using the classification according to ELN 2020, ICC 2022, WHO 2016, and WHO 2022. Whenever CP was established, EUTOS Long-Term Survival (ELTS) score was calculated, assigning the patient to low risk (LR), intermediate risk (IR) and high risk (HR) group. OS and PFS is defined according to published guidelines. DSS is defined as the time from diagnosis to death due to CML disease or CML treatment.

Results

During studied time period, 1660 new cases of CML were reported in INIFINITY registry. Of them, 1500 patients had data sufficient to classify the phase of the disease at the time of the diagnosis according to ELN 2020 guidelines and WHO 2022 classification and 1395 patients had data to assess the phase according to WHO 2016 and ICC 2022 classifications.

When using ELN 2020 guidelines, groups were assigned as follows: LR CP- 784 patients (52.3%), IR CP- 421 patients (28.1%), HR CP- 227 patients (15.1%), AP- 42 patients (2.8%), BC- 26 patients (1.7%). There were significant differences in representation by gender, age, comorbidities and performance score amongst patient groups. When comparing just HR CP and AP CML patients, there were no significant differences. Calculated estimates of 5- and 10- year OS, respectively, were 92.5% and 87.2% for LR CP, 83.5% and 65.9% for IR CP, 76.9% and 65.5% for HR CP, 59.2% and 45.9% for AP and 32.9% for BC, p= 0.031 for HR CP versus AP (Figure 1).

In the case of WHO 2016 and ICC 2022 classifications 714 (51.2%) patients were diagnosed in LR CP, 374 (26.8%) in IR CP, 154 (11.0%) in HR CP, 125 (9.0%) in AP and 28 (2.0%) in BC. Again, there were significant differences in representation by gender, age, comorbidities and performance score amongst patient groups. When comparing just HR CP and AP CML patients, only age at the time of diagnosis was significantly different. Calculated estimates of 5- and 10- year OS, respectively, were 93.2% and 87.5% for LR CP, 84.9% and 67.7% for IR CP, 80.0% and 69.5% for HR CP, 65.7% and 55.6% for AP and 39.7% for BC. We also performed propensity score matching according to age for patients in HR CP and AP and calculated estimates of 5- and 10- year OS, respectively, were 85.4% and 74.4% for HR CP and 60.2% and 52.0% for AP, p= 0.003 (Figure 2).

Similar results were obtained, when testing for PFS and DSS.

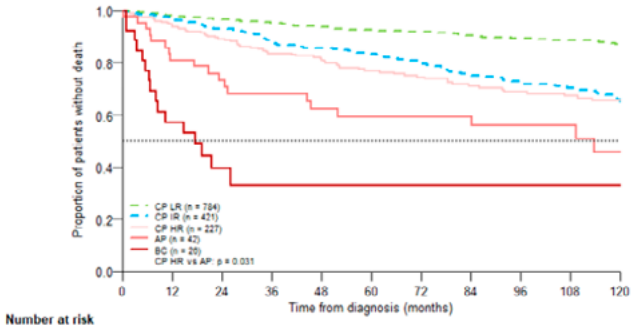
Summary

Real-world data obtained from 1500 patients diagnosed in Czechia over 17 years, in our opinion, support the need to recognize the existence of AP at the time of the diagnosis, even though the singular definition of AP is not agreed upon. Patients in AP have worse survival scores (OS, DSS, PFS) compared to patients in CP and/or HR CP. Moreover, because ELTS risk score was calculated on patients in CP, it may not be suitable for patients with AP, which would be changed to CP according to the new WHO 2022 classification. In conclusion, based on the real-world data with long-term follow-up, we believe it would be reasonable to keep the AP as part of CML classification of newly diagnosed patients.

This publication was supported by the grant number MUNI/A/1224/2022, Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102, and Ministry of Health of the Czech Republic grant number 00023736.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Figure 1. Overall survival of patients classified according to ELN 2020 classification.

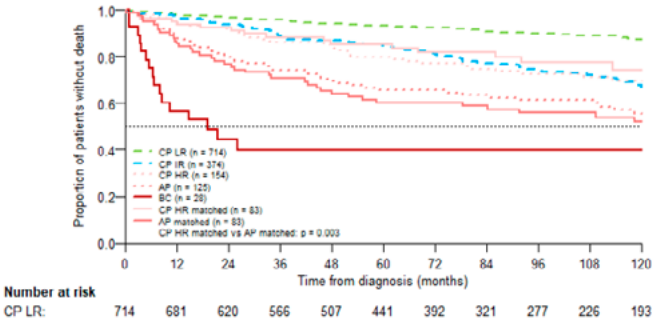


Number at risk

CP LR:	784	749	679	619	553	482	429	356	306	254	217
CP IR:	421	399	354	311	265	223	196	164	138	109	90
CP HR:	227	206	187	161	143	123	111	95	85	69	57
AP:	42	34	28	26	21	20	19	19	17	11	9
BC:	26	14	6	5	4	4	4	3	2	2	2

Chronic phase (CP), accelerated phase (AP), blast crisis (BC), low risk (LR), intermediate risk (IR), high risk (HR).

Figure 2. Overall survival of patients classified according to WHO 2016 and ICC 2022 classifications.



Number at risk

CP LR:	714	681	620	566	507	441	392	321	277	226	193
CP IR:	374	354	315	275	234	195	171	144	120	92	77
CP HR:	154	140	128	108	96	81	71	58	51	41	33
AP:	125	110	92	84	72	65	60	57	51	41	28
BC:	28	15	9	8	6	6	6	5	3	3	3
CP HR matched:	83	75	71	63	55	49	42	35	29	22	18
AP matched:	83	71	61	56	49	45	41	39	34	27	21

Chronic phase (CP), accelerated phase (AP), blast crisis (BC), low risk (LR), intermediate risk (IR), high risk (HR). Propensity score matching of patients in HR CP and AP was performed according to age.

P09

Real-World Outcomes of 2149 Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients

Tereza Popková[1)], Luděk Pour[2)], Ivan Špička[3)], Jakub Radocha[4)], Alexandra Jungová[5)], Jiří Minařík[6)], Petr Pavlíček[7)], Tomáš Jelínek[1)], Marta Krejčí[2)], Jan Straub[3)], Vladimír Maisnar[4)], Tereza Dekojová[5)], Tomáš Pika[6)], Jan Soukup[7)], Lenka Pospíšilová[8)], Roman Hájek[1)]

[1)]Department of Haematooncology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Česko
[2)]Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine Masaryk University, Brno, Česko
[3)]1st Medical Department – Clinical Department of Haematology, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital Charles University, Prague, Česko
[4)]4th Department of Medicine – Hematology, Charles University Hospital and Faculty of Medicine Hradec Kralove, Hradec Kralove, Česko
[5)]Hematology and Oncology Department, Charles University Hospital Pilsen, Pilsen, Česko
[6)]Department of Hematooncology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Olomouc, Česko
[7)]Department of Internal Medicine and Hematology, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Česko
[8)]Institute of Biostatistics and Analyses, Ltd., Brno, Česko

Background: Even though exceedingly effective agents and novel therapeutic strategies are being developed, high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (HDT/ASCT) has repeatedly proved its importance for fit, newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (pts) in prospective clinical trials.

Aims: The aim of this study is to provide a comprehensive understanding of HDT/ASCT effectiveness and safety in the real-world heterogenous population of NDMM pts.

Methods: We conducted a retrospective, observational study of the Czech Myeloma Group Registry of Monoclonal Gammopathies (RMG). It is a clinical registry established in 2006 that has gathered detailed real-world data in more than 13000 patients who have all signed an informed consent. Only Czech pts who received HDT/ASCT as a part of their initial MM therapy were included.

Results: By August 2021, a total of 2149 pts were identified. At the time of MM diagnosis, the median age of the cohort was 59 (42-68) years with 11% (247/2149) of pts over 65 years of age; 45%/31%/24% of pts were ISS stage I/II/III; high-risk cytogenetic features [t(4;14), t(14;16), del(17p)] were found in 33% (243/746) of cases.

The combinations of agents used in the induction regimen were proteasome inhibitor (PI), immunomodulatory drug (IMiD) and glucocorticoid (GC) in 29% (631/2149); PI, GC and chemotherapy (CHT) in 24% (525/2149); GC and CHT in 23% (486/2149); IMiD, GC and CHT in 16% (336/2149) and other in 9% (171/2149) of pts. Tandem HDT/ASCT was performed in 12% (268/2149) of cases. Nine percent (198/2149) of pts were treated within a clinical study.

After a median follow up of 56 months, mOS and mPFS was 97 (92.8-105.0) and 36 (34.0-37.7) months, respectively. There was a clear improvement in the depth of response (CR+sCR 32% vs. 13%) after HDT/ASCT compared to the post-induction period. Transplant-related mortality (TRM) was equal to 0.7% (16/2141). Age was shown to be a prognostic marker for overall survival – mOS for <50, 51-60, 61-70 and >71year-olds was 135, 101, 88 and 43 months, respectively (p<0.001). The use of HDT/ASCT did not overcome the adverse prognosis of patients with high-risk cytogenetic features – mOS was 101 vs. 61 months (p<0.001) and mPFS was 37 and 25 months (p<0.001) for patients with standard and high cytogenetic risk, respectively. Patients harboring the amplification 1q21 had significantly worse outcome - mOS was 67 vs. 101 months (p<0.001). Whereas translocation (11;14) did not show any influence on survival – mOS 96 vs. 96 months (p=0.784). Patients responding with at least CR after HDT/ASCT achieved significantly better overall survival – mOS was 132, 88 and 90 months for CR+sCR, VGPR, PR and worse, respectively (p<0.001). Our data showed a clinically relevant improvement in PFS when tandem HDT/ASCT was used for patients with high-risk cytogenetics compared to single HDT/ASCT– mPFS 31 vs. 25 months (p=0.132).

Summary/Conclusion: RMG is committed to provide robust high-quality real-world data. HDT/ASCT has been a well-established, efficient, and safe procedure and remains a standard of care for first-line treatment. Our analysis of 2149 newly diagnosed transplant-eligible pts confirms high effectiveness (mPFS 36 months) and out-standing safety (TRM 0,7%) of the procedure with long-term survival (mOS 97 months) for eligible NDMM pts. Nevertheless, the concept of tailoring therapy and cellular immunotherapies will undoubtedly bring changes potentially even a revolution in the near future.

P10

Výsledky léčby nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií na Klinice hematoonkologie FN Ostrava v letech 2013-2022

Michal Kaščák, Roman Hájek
Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

Úvod: Waldenströmova makroglobulinémie (WM) je charakterizovaná infiltrací kostní dřeně lymfoplasmocytárním lymfomem s produkcí monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM. WM se řadí mezi vzácná onemocnění s incidencí 6 případů na milion.

Soubor pacientů a metody: Byla provedena retrospektivní analýza souboru 53 pacientů s WM došetřovaných, sledovaných a léčených na Klinice hematoonkologie FN Ostrava s datem diagnózy mezi 1.1.2013 a 31.12.2021. K analýze byl využit i soubor 42 dlouhodobě sledovaných pacientů z registru

monoklonálních gamapatií České myelomové skupiny. V době vzniku Kliniky v roce 2013 bylo přebráno do sledovávání 7 pacientů s WM. Medián věku v době diagnózy byl 67 let. Převážnou většinu tvořila symptomatická forma WM a jenom 8 % pacientů bylo doposud jenom sledováno. Základní charakteristiky souboru pacientů jsou uvedeny v tabulce č. 1. Odhady přežití byly kalkulovány s použitím Kaplan-Meierove metody.

Výsledky léčby: Většina pacientů byla léčená imunochemoterapií v kombinaci s rituximabem. U 62% pacientů to byla imunochemoterapie s cyklofosfamidem (režimy DRC, DRC Senior, DRC Junior, R-COP) a u 20% pacientů imunochemoterapie s bendamustinem (bendamustin 70-90mg/m2, 4-6 cyklů). Jenom 15 % pacientů bylo léčeno režimy s bortezomibem (režimDRC + bortezomib 1,6mg/m2 d1, 8, 15) a 3 % pacientů monoterapií rituximabem. Udržovací léčba následovala u 3 pacientů a 5 pacientů bylo léčeno inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy. Autologní transplantaci krvetvorby podstoupili 2 pacienti. V tabulce č.2 jsou uvedeny počty pacientů léčených v jednotlivých liniích. U nově léčené WM bylo dosaženo 88 % celkových léčebných odpovědí, z toho 85 % velkých odpovědí (≥ parciální remise) a 35 % velmi dobrých parciálních remisí. Celý soubor bez ohledu na léčbu měl 5leté bezpříznakové přežití (PFS) 67 % a celkové přežití (OS) 95 %. Mezi režimy na bázi cyklofosfamidu a bortezomibovými režimy nebyl prokázán statisticky významný rozdíl (P hodnota 0,2649).

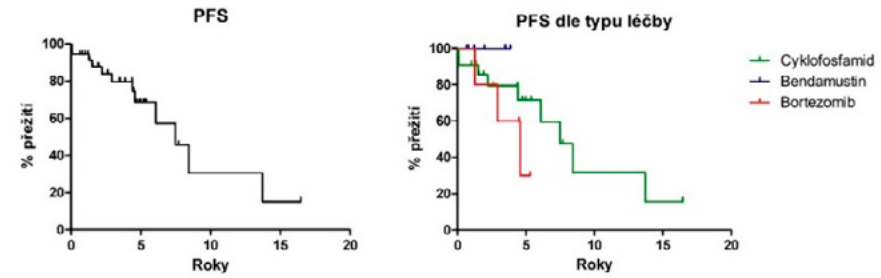
Diskuze: Ve srovnání s publikovanými výsledky léčby autorů Buske et al.[1] v Evropě mezi lety 2000-2014 s mediánem PFS 29 měsíců a 10letým OS 69 % poukazují námi prezentované dlouhodobé výsledky na trend ve zlepšení jak bezpříznakového, tak celkového přežití. Toto lze vysvětlit použitím méně intenzivních režimů na bázi rituximabu a dostupností inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy.

1.) Buske, C., Sadullah, S., Kastritis, E., Tedeschi, A., García-Sanz, R., Bolkun, L., Leleu, X., Willenbacher, W., Hájek, R., Minnema, M. C., Cheng, M., Bilotti, E., Graef, T., Dimopoulos, M. A., & European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia (2018). Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. The Lancet. Haematology, 5(7), e299–e309. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30087-5

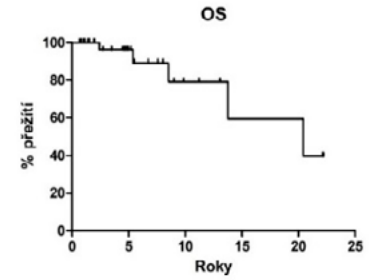
Tabulka č.1 Charakteristiky pacientů v době diagnózy WM

Celkem pacientů/sledovaných v RMG registru	53/42
Věk v době diagnózy, medián (rozptyl), roky	67 (38-90)
Distribuce pohlaví muži/ženy (%)	62% muži/38% ženy
Doba do zahájení léčby od diagnózy medián/průměr (rozptyl)	67/657 (0-3385) dnů
Symptomatická WM	90%
ECOG ≥ 2	21 %
Hyperviskozita s nutností pasmaferézy	37 % (14 pacientů)
Anemie a trombocytopenie	67 %
Lymfadenopatie a splenomegalie	40 %
MYD88 pozitivní pomocí AS PCR	85%
Vysoké riziko podle IPSSWM	37%

SBORNÍK ABSTRAKTŮ



Bezpříznakové přežití (PFS) u nově léčené WM celého souboru a PFS podle typu léčby



Celkové přežití (OS) u nově léčené WM

P11

Real-world evidence on prognostic value of minimal residual disease in multiple myeloma: Czech experience

Ludmila Muroňová[1, 2)], Tomáš Jelínek[1, 2)], David Žihala[1, 2)], Tereza Ševčíková[1, 2)], Tereza Popková[1, 2, e)], Hana Plonková[1, 2, f)], Ondřej Venglář[1, 2, 3, g)], Luděk Pour[4, h)], Martin Štork[4, i)], Lucie Říhová[5, j)], Renata Bezděková[5, k)], Jiří Minařík[6, l)], Martin Novák[6, m)], Alexandra Jungová[7, n)], David Chena[7, o)], Jan Straub[8, p)], Martin Špaček[8, q)], Vladimíra Řezáčová[9, r)], Ondřej Souček[9, s)], Vladimír Maisnar[10, t)], Jakub Radocha[10, u)], Roman Hájek[1, 2)]

[1)]Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko
[2)]Klinika hematoonkologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava, Česko
[3)]Přírodovědecká fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava, Česko
[4)]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česko
[5)]Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko
[6)]Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc, Česko
[7)]Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Plzeň, Česko
[8)]I. interní klinika – klinika hematologie, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Univerzita Karlova, Praha, Česko
[9)]Ústav klinické imunologie a alergologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko
[10)]IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, Česko

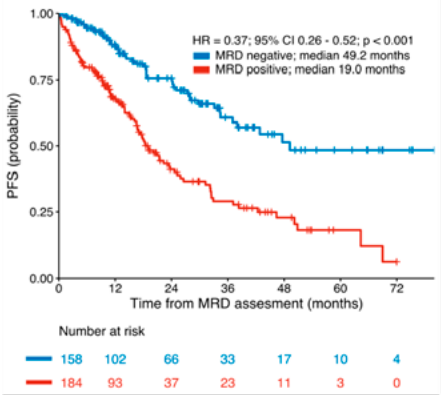
Background:
Minimal residual disease (MRD) is a sensitive measure of tumor plasma cells in the bone marrow that reflects remission status. The strong prognostic value of MRD negativity which may act as clinically valid surrogate biomarker for progression-free (PFS) and overall survival (OS) in multiple myeloma (MM) has been demonstrated in many clinical trials including meta-analysis

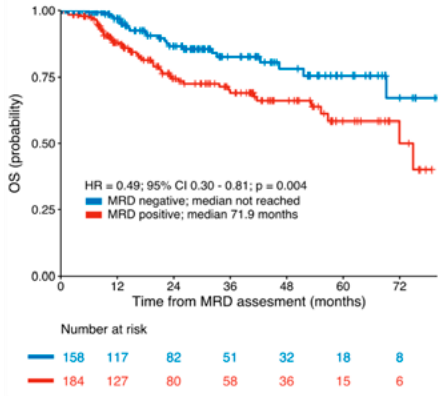
(Munshi et al., Blood Advances, 2020). However, large and reliable data with long follow-up from real-world practice are still missing.

Methods:
Newly diagnosed transplant eligible MM patients (pts) who reached at least partial response (PR) on Day +100 (D+100) after autologous stem cell transplantation (ASCT) underwent MRD assessment using multiparameter flow cytometry (MFC) with sensitivity reaching at least to 10^{-5}. Patients were treated in the real-world (RW) setting and clinical analysis was performed retrospectively based on data from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies (RMG, https://rmg.healthregistry.org/). Median PFS and OS intervals were calculated since MRD evaluation.

Results:
In total, 342 MM pts treated across 6 Czech hematological centers between 2014 and 2022 underwent MRD assessment on D+100 after ASCT using MFC. The most common induction regimen was VTD (bortezomib, thalidomide, dexamethasone) in 70% of pts, the median limit of detection of MFC technique was 0.001%, and the median follow-up was 30.2 months. Overall, 158 (46%) of 342 pts were considered MRD negative which was associated with significantly improved PFS (HR=0.37; 95% CI 0.26 – 0.52; p<0.001) and OS (HR=0.49; 95% CI 0.3 – 0.81; p=0.004). Median PFS was 49.2 months for pts who were MRD negative vs. 19.0 months for MRD positive pts; median OS was not reached vs. 71.9 months, respectively. In subgroup analysis, MRD negativity was associated with prolonged survival in both high-risk and standard-risk pts by cytogenetics as well as in patients reaching complete remission or better (CR or better) and very good partial response or better (VGPR or better). Finally, in multivariate analysis only MRD positivity and high-risk cytogenetics emerged as independent adverse prognostic factors (HR=2.57; p<0.001).

Conclusion:
Up to our knowledge, this is the largest real-world study confirming the strong prognostic value of MRD negativity assessed by MFC with median limit of detection to 10^{-5} in newly diagnosed transplant-eligible MM. MRD negativity was associated with improved PFS (HR=0.37) and OS (HR=0.49) resembling the results from clinical trials setting. This real-world experience might represent the missing piece of evidence for final approval of MRD as a surrogate for PFS and OS by regulatory authorities.





P12

Newly detected TP53 gene deletion in repeatedly examined patients with multiple myeloma (MM)

Lenka Pavlistova[1)], Adela Berkova[1, b)], Karla Svobodova[1, c)], Jan Straub[2, d)], Ivan Spicka[2, e)], Libuse Lizcova[1, f)], Zuzana Zemanova[1, g)]

[1)]Centre of Oncocytogenomics, Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, General University Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague 2, Česko

[2)]First Department of Internal Medicine - Department of Hematology, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague 2, Česko

Deletion of *TP53* gene (17p13) is considered high risk chromosomal aberration in patients with multiple myeloma (MM). Diagnostic examination of del(*TP53)* is an integral part of risk stratification of MM patients. However, the clinical significance of *TP53* deletion acquired later in the course of the disease has not yet been studied in detail.

During 2005-2022, diagnostic bone marrow samples of 1719 MM patients were examined using FISH on immunofluorescently labeled plasma cells (cIg-FISH) with DNA probes for detection of *IgH* gene (14q32) rearrangements, monosomy 13/del(13q), gain/deletion of 1q21/1p32 and deletion of *TP53* gene.

Altogether, 250/1719 patients were examined repeatedly in relapse or disease progression. *TP53* deletion was newly detected in 19/250 cases (7.6%). Gain of other aberrations in addition to del(T*P53)* was proved in nine cases. Patients were treated with one to four lines of chemotherapy (median 3). The median time to detection of *TP53* deletion was 45 months (range 7-180 months). Survival data are available for 18 cases. Five patients are currently alive, thirteen patients died. The median survival since detection of *TP53* deletion was 5 months (range 1-56 months), and the median overall survival was 59 months (range 11-116 months).

We detected a new clone with *TP53* deletion in 7.6% of repeatedly examined MM patients. In these cases, we confirmed very short survival from the acquisition of *TP53* deletion and worse overall survival. In MM, chemotherapy is considered the most important factor selecting hidden subclones with chromosomal aberrations or inducing the development of additional chromosomal changes. Whether our patients underwent classic clonal evolution or expansion of hidden subclones due to chemotherapy will be the subject of further studies.

Supported by MH CZ DRO 64165 and Cooperatio Program

P13

Srovnání tripletů s lenalidomidem (DRD, KRD a IRD) u relabovaného a refrakterního mnohočetného myelomu v reálné klinické praxi

Jiří Minařík[1)], Luděk Pour[2)], Tomáš Jelínek[3)], Ivan Špička[4)], Alexandra Jungová[5)], Jakub Radocha[6)], Petr Pavlíček[7)], Tomáš Pika[1)], Martin Štork[2)], Jan Straub[4)], Vladimír Maisnar[6)], Roman Hájek[3)]

[1)]Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko

[2)]Interní hematoogická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko

[3)]Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko

[4)]I. interní klinika - klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko

[5)]Hemato-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko

[6)]IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

[7)]Hematologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česko

Úvod: S nástupem kombinovaných režimů s lenalidomidem se zásadně zlepšily výsledky léčby relabovaného a refrakterního myelomu (RRMM). Oproti dvojkombinaci RD (lenalidomid, dexametazon) přineslo přidání inhibitorů

proteasomu (PI) či monoklonálních protilátek (MoAb) prohloubení léčebné odezvy spolu s prodloužením intervalů přežití. Výsledky z klinických studií však bývají často zkresleny selekcí „zdravější" populace nemocných a nemusejí tak odrážet skutečný přínos nových režimů v populaci.

Cíle: Naším cílem bylo zhodnocení přínosu kombinovaných režimů (tripletů) s lenalidomidem v reálné klinické praxi.

Pacienti a metody: Provedli jsme retrospektivní analýzu dat z Registru monoklonálních gamapatií (RMG) u nemocných s RRMM, léčených v 1.-3. relapsu režimy s lenalidomidem (LEN). Hodnoceni byli pacienti léčení režimy DRD (daratumumab, lenalidomid, dexametazon), KRD (karfilzomib, lenalidomid, dexametazon) a IRD (ixazomib, lenalidomid, dexametazon). Z analýzy byli vyjmuti nemocní léčení v klinických studiích a pacienti s kratším mediánem sledování než 6 měsíců. V případě režimu IRD jsme nemocné rozdělili do dvou podskupin – časné IRD (early IRD, E-IRD) – nemocní léčeni v rámci pacientského programu v letech 2016-2018; a pozdní IRD (late IRD, L-IRD) – nemocní léčeni od roku 2019. Důvodem byla skutečnost, že pacienti s E-IRD byli léčeni v době, kdy nebyly k dispozici jiné konkurenční režimy ani studie, zatímco skupina L-IRD zahrnovala obecně nemocné nevhodné k režimům DRD či KRD.

Celkem bylo posuzováno 224 nemocných léčených režimem DRD, 143 léčených KRD, 104 ve skupině E-IRD a 67 ve skupině L-IRD.

Data byla popsána pomocí absolutních i relativních frekvencí kategorických proměnných a mediány (min–max a 5^{th}–95^{th} percentil) u kvantitativních proměnných. Analýza přežití pro hlavní cíle – dobu bez progrese (PFS, prtogression free survival) a celkové přežití (OS, overall survival) byla provedena pomocí Kaplan-Meierovy metody spolu s 95% intervalem spolehlivosti dle Greenwooda. Statistická významnost byla hodnocena pomocí log-rank testu. Všechny statistické testy byly provedeny na hladině významnosti $\alpha = 0.05$.

Výsledky: V rámci vstupního porovnání demografických dat i charakteristik onemocnění byly zaznamenány malé, ale signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami: Nemocní léčení režimy DRD a KRD byli mladší než nemocní ve skupinách E-IRD a L-IRD (medián 65.5 vs 64.4 vs 67.2 vs 69.9 let) a měli i lepší performance status (PS 0 či 1 v 87.9 vs 92.2 vs 83.5 vs 76.1%). Byli rovněž méně předléčeni (1 předchozí linie v 73.2 vs 70.6 vs 62.5 vs 38.8%). Konečně, nemocní lečení DRD a KRD měli častěji zastoupena nižší stádia ISS (International Staging System) nežli nemocní s E-IRD či L-IRD (ISS 1 u 48.4 vs 55.5 vs 42.2 vs 37.5%).

Pacienti léčení KRD měli častější záchyt extraoseálního onemocnění nežli v režimech DRD, E-IRD či L-IRD (45.6% vs 32.5% vs 35.0% vs 31.6%). Přítomnost rizikových cytogenetických změn byla vyšší ve skupinách KRD a L-IRD (42.7 vs 53.1%) nežli u nemocných léčených E-IRD a DRD (32.3% vs 24.6%).

Celková léčebná odezva (ORR, overal response rate) v kohortách DRD, KRD, E-IRD a L-IRD byla následující: 91.4% vs 89.6% vs 79.6% vs 70.8%. Nemocní dosahovali velmi dobré parciální remise či lepší léčebné odezvy (VGPR+) v 67.3% vs 62.3% vs 40.8% vs 25%.

Medián PFS ve skupinách DRD vs KRD vs E-IRD vs L-IRD byl 23.64 vs 16.52 vs 19.97 vs 11.57 měsíců. Z důvodu krátké doby sledování nebyl dosažen medián OS, s předpokládanou hodnotou kolem 40 měsíců od zahájení dané léčby.

V rámci sledování nebyla zaznamenána žádná nová toxicita, přítomnost nežádoucích příhod odpovídala datům reportovaným z klinických hodnocení.

Závěry: Kombinované režimy s LEN (DRD, KRD a IRD) mají významný léčebný efekt u RRMM i v reálné klinické praxi. Ačkoli nedosahují výsledky přežití hodnot reportovaných v klinických studiích, mají triplety pro nemocné zásadní přínos. Nejvyšší účinnost se, obdobně jako v klinických hodnoceních, jeví u režimu DRD, nicméně prezentovaná data byla do jisté míry zkreslena heterogenitou jednotlivých podskupin. Je zřejmé, že se výsledek léčebného režimu

v reálné klinické praxi do značné míry odvíjí od řady proměnných včetně existence kompetitivních klinických studií či dalších účinných režimů. Je proto nezbytné brát tyto okolnosti v úvahu, jako tomu bylo v případě identického režimu IRD a jeho srovnání ve skupině E-IRD (hodnocené bez kompetitivních režimů či studií) a L-IRD (ovlivněné možnostmi účinných kompetitivních režimů).

Za podpory MH CZ – DRO (FNOl, 00098892).

P14

Molekulárně cytogenetická analýza nádorového genomu pacientů s mnohočetným myelomem zaměřená na vyšetření přestaveb genů IGL, IGK a MYC.

Lenka Bryjová[1)], Jana Kopečná[1)], Eva Ondroušková[1)], Anna Fidrichová[1)], Jana Kotašková[1)], Martin Štork[2)], Luděk Pour[2)], Marie Jarošová[1)]
[1)]*IHOK, CMBG, FN Brno, Brno, Česko*
[2)]*IHOK, FN Brno, Brno, Česko*

Mnohočetný myelom (MM) je maligní onemocnění plazmatických buněk, jedná se o druhou nejčastější hematologickou malignitu s mediánem věku při stanovení diagnózy 60-65 let. Vyznačuje se vysokou heterogenitou klinických příznaků, (cyto)genetického profilu i průběhu onemocnění. Nejvýznamnější primární změny, které rozdělují pacienty do dvou hlavních skupin, představují 1) hyperdiploidie = zmnožení počtu chromozomů (především těch s lichým číslem) s obecně příznivou prognózou a 2) přestavba genu IGH, zachycená přibližně u 50 % pacientů, s různým prognostickým rizikem v závislosti na translokačních partnerech.

Jedním ze základních vyšetření u pacientů s MM je vyšetření metodou fluorescenční *in-situ* hybridizace (FISH). Základní panel FISH sond zahrnuje vyšetření přestaveb těžkého imunoglobulinového řetězce, které má jak podstatný prognostický význam (nepříznivá prognóza u pacientů s translokací t(4;14), t(14;20)), tak i prediktivní význam (možnost účinné léčby venetoklaxem u pacientů s translokací t(11;14)). Rutinně se tedy nevyšetřují přestavby genů IGL (10 % pacientů) a IGK (5 % pacientů). Přestavby genu IGL mají podle novějších studií také negativní prognostický/prediktivní význam, obzvláště pokud je translokačním partnerem gen MYC. Téměř 80 % IGL::MYC translokací se vyskytuje v hyperdiploidním karyotypu a vzhledem k tomu, že se jedná o aberaci se špatnou prognózou, jsou tito pacienti nesprávně zařazováni do prognosticky příznivější skupiny pacientů s hyperdiploidním, IGH-negativním mnohočetným myelomem. Přestavba lokusu IGL je spojena se špatnou prognózou i v případě, že je translokační partner jiný než MYC. Rovněž strukturní aberace genu MYC (přestavba, amplifikace) jsou spojeny s kratším celkovým přežitím, pokročilým onemocněním a s výskytem dalších rizikových cytogenetických abnormalit.

V této práci jsme retrospektivně vyšetřili 80 IGH-negativních pacientů, kteří byli na naší klinice nově diagnostikováni v letech 2020 až 2022. Pro vyšetření jsme využili metodu FISH se specifickou sondou, která umožňuje v rámci jediné hybridizace analyzovat současně geny IGL, IGK a MYC a identifikovat jak aberace těchto genů (přestavby, amplifikace, delece), tak vznik fúzních genů. Zachytili jsme 7 pacientů s fúzním genem IGL::MYC a 2 pacienty s fúzním genem IGK::MYC. Dále pacienty s přestavbami genů MYC (16 pacientů), IGL (4 pacienti) a IGK (2 pacienti) s jinými translokačními partnery, a pacienty se zmnožením genů MYC (11 pacientů) a IGK (7 pacientů). Detailní analýzy těchto genových aberací, hodnocení klinických dat a odpovědi na léčbu budou součástí prezentovaných výsledků.

Podpora projektu: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

P15

Progression of Disease within 2 Years Predicts Poor Survival in Patients with Classic Hodgkin Lymphoma

Alexandra Kredátusová[1)], Vít Procházka[1)], Marie Lukášová[1)], Veronika Hanáčková[1)], Tomáš Papajík[1)], Veronika Bachanova[2)]

[1)]Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Olomouc, Česko

[2)]Division of Hematology, Oncology, and Transplantation, Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Spojené státy

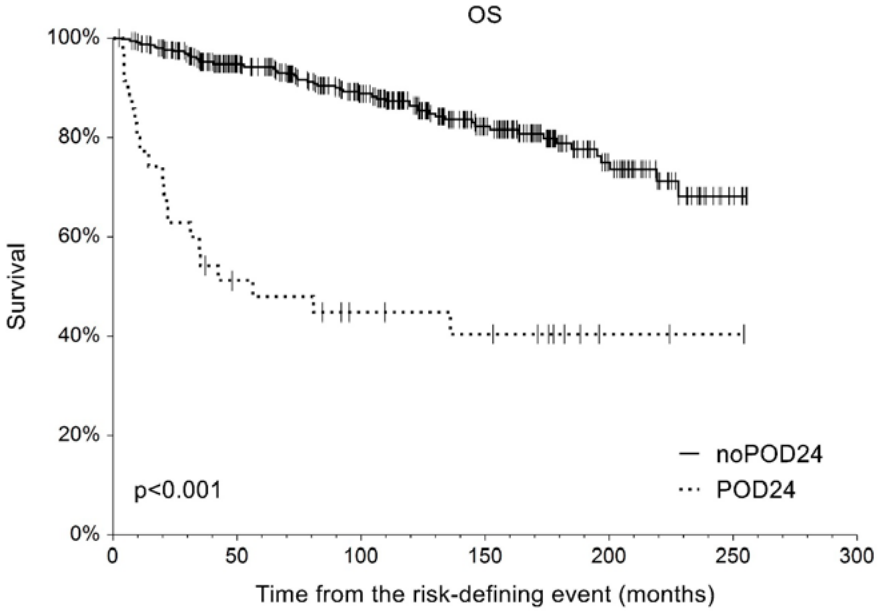
Background: Early progression within 24 months (POD24) of initial immunochemotherapy was repeatedly confirmed to be associated with poor survival in follicular, diffuse large B-cell and mantle-cell lymphomas, identifying its high-risk subgroup with different disease biology (Casulo C, JCO 2015; Maurer JM, JCO 2015; Bond DA, Blood Adv 2021). Little is known about the POD24 incidence and clinical impact in Hodgkin lymphoma (HL) patients, and current prognostic schemes have been designed with longer survival endpoints (Rodday AM, JCO 2022).

Methods: This single-center study comprised patients (pts) with classic HL (cHL) treated with frontline chemotherapy prospectively enrolled in the Czech Hodgkin Lymphoma Study Group database in 1993-2020 (database lock was done on 15. June 2023). Early event was defined as progression, relapse, or death related to progressive HL within 24 months after the date of diagnosis. Overall (OS) and progression-free survival (PFS) were calculated from the date of diagnosis. To evaluate the association between early POD and OS from a risk-defining event, that is, survival from the time of POD for early progressors (POD24 group) or from 2 years after diagnosis for the reference group (noPOD24 group), was calculated. In total, we have identified 417 pts with cHL diagnosed from 1993 to the end of 2020. Ten pts have been excluded from the analysis because of early death (<24 months) with no recorded disease progression.

Results: The analyzed cohort consisted of 407 pts: 205 females and 202 males with a median age of 35 years (min 16, max 78) with limited disease (stage I-II) in 58% and advanced disease (stage III-IV) in 42%. Histological subtypes were as follows: nodular sclerosis in 53.1%, mixed cellularity in 35.6%, lymphocyte-rich in 3.7%, and lymphocyte-depleted in 0.3%. Subtype was not available in 7.3% of the pts. Extranodal disease and B symptoms were present in 25% and 49%, respectively. 42% of patients had high-risk IPS of 3 or more points. Patients received BEACOPP in 55.5%, Stanford V in 23%, ABVD in 12%, and COPP in 7%. Other treatments were used in 2,5% of the cases. The complete and partial remission rates after frontline treatment were 88.7% and 8.6%, respectively, and only 3% of the pts did not respond to therapy. After a median follow-up of 12.1 years, a cumulative incidence of progression/relapse is 0.14 (95%CI 0,10-0.18). The POD24-event occurred in 36 pts (8.8%) and 38 (9.3%) patients relapsed after 2 years. The entire group's 5-y PFS and 5-y OS reached 81.0% (95% CI 0.77-0.85) and 91.4% (95% CI 88.6- 0.94), respectively. The 5-y OS since the risk-defining event was 48.1% (95% CI 31.4-64.8) and 94.2% (95% CI 0.92-96.7) in the POD24 vs noPOD24 group ($p<0.001$, HR=5.35), Fig 1. When comparing 12 baseline clinical and laboratory characteristics between POD24 (n=35) with noPOD24 controls (n=371), we have found no major differences (Tab 1). There was a trend in more frequent POD24 in the patients with massive mediastinal tumor ($p=0.07$) and those with advanced clinical stage ($p=0.047$). The spectrum of the induction regimes was distributed equally ($p=0.26$).

Conclusions: Early progression of the disease is rare; however, a catastrophic event in HL resulting in more than five times higher risk of death. Baseline disease characteristics – besides the clinical stage – do not predict the risk of later POD24 events. Large independent validation may enhance the validity of these data and help create a prognostic tool for POD24 prediction. This event should be considered an important endpoint in Hodgkin lymphoma clinical trials in the future.

Acknowledgements: Supported by MH CZ – DRO (FNOL, 00098892), IGA_LF_2023_005 and AZV NU22-03-00182.



P17

Biomarker Driven Strategies for Targeted Elimination of Hypoxia Adapted Lymphoma Cells

Pavel Klener[1, 2)], Lenka Daumová[3, 2)], Dmitry Kazantsev[2)], Dana Sovilj[4, 5)], Matěj Běhounek[3)], Jiří Petrák[3)], Ladislav Anděra[4, 5)], Ondřej Havránek[3)], Alex Dolníková[2)], Liliana Tušková[1, 2)], Marie Hubálek-Kalbáčová[2)], Blanka Bílková[2)], Nardjas Bettazová[2)], Olga Součková[6)], Marek Trněný[1)]

[1)]First Dept. of Clinical Medicine- Hematology, Charles University General Hospital and First Faculty of Medicine, Praha, Česko
[2)]Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Praha, Česko
[3)]BIOCEV LF1- Biotechnology and Biomedicine Centre, First Faculty of Medicine, Charles University, Vestec, Česko
[4)]Institute of Biotechnology BIOCEV, Czech Academy of Sciences, Praha, Česko
[5)]Institute of Molecular Genetic, Czech Academy of Sciences, Praha, Česko
[6)]Laboratory of Mass Spectrometry, Institute of Biotechnology BIOCEV, Vestec, Česko

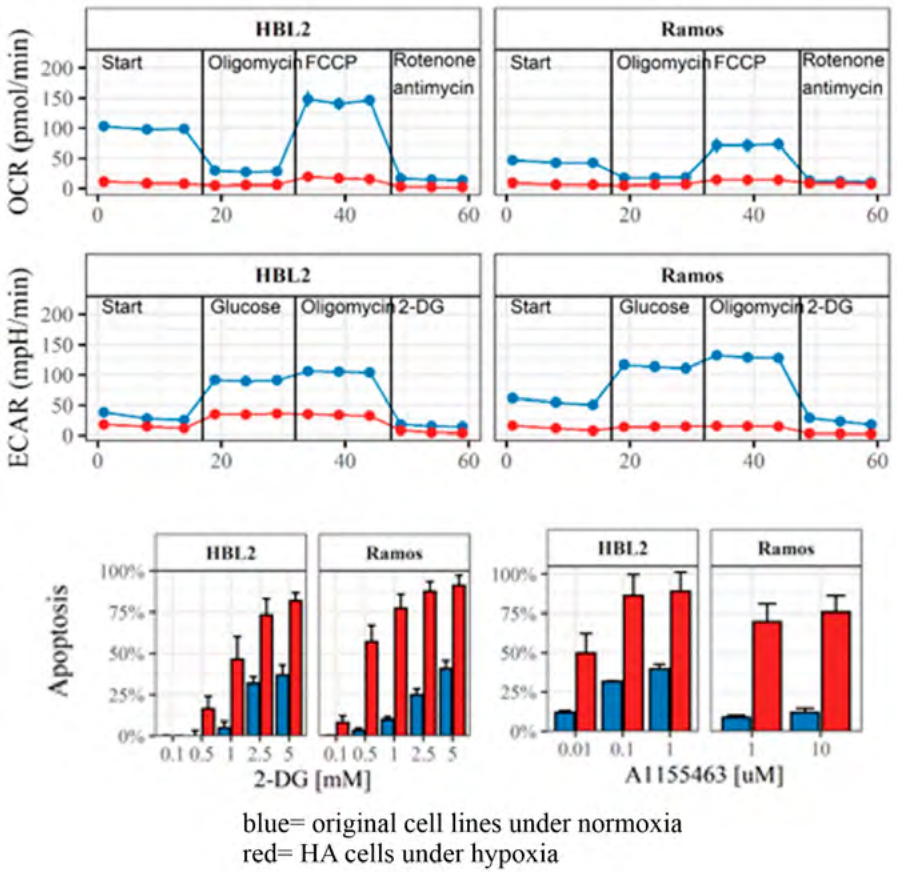
A large body of evidence suggests that hypoxia drives aggressive molecular features of malignant cells irrespective of cancer type. Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are the most common hematologic malignancies characterized by widespread disease and frequent involvement of diverse hypoxic microenvironments. The impact of long-term hypoxia on the biology of lymphoma cells and its potential role in mediating drug resistance and disease relapses due to adaptive changes shaped by the hypoxic microenvironment remain unexplored.

We analyzed the impact of long-term hypoxia on a panel of lymphoma cell lines. Only 2 out of 8 tested lymphoma cell lines (Ramos, and HBL2) survived more than 4 weeks under deep hypoxia (1% O2). Hypoxia-adapted (HA) Ramos and HBL2 cells had severely decreased proliferation rates accompanied by complex changes of the transcriptome, proteome, and metabolome. Seahorse analysis demonstrated near complete blockage of both oxidative

phosphorylation and glycolysis (Figure 1). Both transcriptome and proteome analyses suggested two distinct strategies of lymphoma cell adaptation to long-term deep hypoxia. First, the downregulation of mitochondrial respiration complexes and many mitochondrial ribosomal proteins, together with decreased mitochondrial DNA content, and increased total mitochondrial mass is strongly supportive of the hypothesis of hypoxia-induced mitophagy (that would result in decreased numbers of structurally abnormal, swollen mitochondria). Second, both OMIC analyses revealed a significant increase in proteins regulating glycolysis. The sensitivity of HA cells to 2-deoxyglucose, an inhibitor of glycolysis, was significantly increased (Figure 1). As hyperphosphorylation of AKT kinase was observed in both HA lymphoma clones, the detected upregulation of genes and proteins involved in the utilization of glucose might be mediated by the hypoxia (HIF1)-activated PI3K-AKT pathway. Both the glycolytic pathway and the PI3K-AKT cascade thus represent promising drugable targets for more effective elimination of HA lymphoma cells. In addition, sensitivity of HA lymphoma cells to A1155463, a BCL-XL inhibitor was also significantly increased suggesting acquired dependence of HA-adapted lymphoma cells on BCL-XL for survival. Finally, a prolyl hydroxylase subunit P4HA1 involved in stabilizing hypoxia-induced factor (HIF) 1 alpha was increased in both HA cell lines on both mRNA and protein levels. Transgenic (over)expression of P4HA1 in hypoxia-sensitive lymphoma cells was associated with their increased survival under hypoxia.

In conclusion, our data suggest two distinct modes of adaptation of lymphoma cells to long-term deep hypoxia, mitochondria recycling and increased utilization of glucose leading to critical dependence of HA cells on glycolysis. Besides inhibition of the glycolytic pathway, BCL-XL and P4HA1 represent other potential druggable targets for effectively eliminating HA lymphoma cells.

Financial Support: Ministry of Health of the Czech Republic AZV NU23-03-00172, Grant Agency of the Czech Republic GA23-05377S, and National Institute for Cancer Research (EXCELES) LX22NPO5102.



P18

Do the control cohorts of phase III randomized trials reflect the real-world results of DLBCL patients?

Prokop Vodička[1, a)], Andrea Janíková[2, b)], David Belada[3, c)], Heidi Móciková[4, d)], Vít Procházka[5, e)], Juraj Ďuraš[6, f)], Kateřina Steinerová[7, g)], Vít Campr[8, h)], Kateřina Benešová[1, i)], Samuel Hricko[2, j)], Alice Sýkorová[3, k)], Petra Blahovcová[9, l)], Radek Jakša[10, m)], Magdaléna Zikmundová Klánová[1, n)], Marek Trněný[1, o)]

[1)]I. interní klinika – hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko
[2)]Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česko
[3)]IV. interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko
[4)]Interní hematologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česko
[5)]Hemato-onkologická klinika, Lékařská Fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko
[6)]Klinika hematoonkologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko
[7)]Hematologicko-onkologické oddělení, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko
[8)]Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česko
[9)]Datacentrum, Kooperativní Lymfomová Skupina, Praha, Česko
[10)]Ústav patologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko

Background

Development of innovative therapeutical strategies is essential to improve survival of patients (pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and control cohort selection in clinical trials should reflect real-world (RW) outcomes of pts. The ongoing frontMIND trial (NCT04824092) testing tafasitamab + lenalidomide + R-CHOP vs. R-CHOP alone targets at pts with high-risk DLBCL including short diagnosis-to-treatment interval (DTI). The GOYA and POLARIX trials have been published already, and based on results of the latter study, polatuzumab vedotin was approved in the 1st line therapy of all DLBCL patients treated up to now with R-CHOP. The aim of this analysis was to compare outcomes of pts who fulfill the main inclusion/exclusion criteria (IC/EC) for the frontMIND, GOYA, and POLARIX trials in a daily practice with assumed and observed outcomes of control cohorts of these trials, as well as to establish proportion of DLBCL pts not fitting the trial population.

Methods

Between 2010–2021, a total of 3875 pts with de novo systemic DLBCL or high-grade B-cell lymphoma (HG B-NHL) with available data and follow-up were identified in the Czech National non-Hodgkin lymphoma registry NiHiL (NCT03199066). All pts treated by R-CHOP entered the analysis as unselected RW cohort. Subsequent subgroup selection of pts was based on the main IC/EC: frontMIND (PS ECOG 0–2, age 18–80 years (y); IPI 3–5 in pts > 60 y or aaIPI 2–3 in pts ≤ 60 y; DTI, ≤ 28 days), GOYA (PS ECOG 0–2, age ≥ 18 y, IPI 2–5, IPI 1 in pts ≤ 60 y, IPI 0 in pts with bulky), and POLARIX trial (PS ECOG 0–2, age 18–80 y, IPI 2–5; **Figure**). Primary endpoint was PFS, secondary endpoint OS. We have performed a comparison of survival of the unselected RW cohort versus RW-selected IC/EC subgroups, and numeric comparison of survival of the RW pts versus assumed/observed survival of R-CHOP-treated control cohorts of frontMIND, GOYA and POLARIX trials.

Results

The unselected RW R-CHOP-treated pts (*n* = 2612; 67% of all DLBCL pts; median age 66 y) were diagnosed with advanced clinical stage (aCS) in 57%, PS ECOG ≥ 2 in 26%, elevated LDH in 61%, IPI 3–5 in 48%, and AA IPI 2–3 of pts ≤ 60 y of age in 41%. Median DTI was 30 days with DTI ≤ 28 days observed in 45% of cases. Majority of pts (79%) received ≥ 6 cycles of R-CHOP. The ORR was 85% (CR rate 74%). With median follow-up time of 6.5 y, PFS was 75% at 2 y and 71% at 3 y, and OS 81% at 2 y and 78% at 3 y (**Table**).

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

RW-frontMIND accounts for 23%, RW-POLARIX 59%, and RW-GOYA subgroup for 71% of all unselected R-CHOP-treated pts (*n* = 2612). Pts in RW-frontMIND (*n* = 608; median age 66 y) presented with higher-risk features, i.e., IPI 3–5 in 97%, aCS in 92%, PS ECOG 2 in 39%, and elevated LDH in 90%. Median DTI was 18 days. 77% of pts received all intended ≥ 6 cycles of R-CHOP. The ORR was 80% with CR rate 66%.

With a median follow-up of 6.0 y, survival of RW-frontMIND cohort was shorter (3-y PFS 61% and 3-y OS 69%) in comparison to the unselected R-CHOP cohort (*n* = 2612; 3-y PFS 71%, *P* < 0.001; 3-y OS 78%, *P* < 0.001) as well as to RW-GOYA (*n* = 1853; 3-y PFS 69%, *P* < 0.001; 3-y OS 77%, *P* < 0.001) and RW-POLARIX cohorts (*n* = 1544; 2-y PFS 71% and 3-y PFS 66%, *P*= 0.013; 2-y OS 79%, *P*= 0.058). Similarly, survival of RW-POLARIX was shorter when compared with unselected RW cohort (PFS *P*= 0.0002; OS *P*= 0.008) and RW-GOYA (PFS *P*= 0.019, OS *P*= 0.013). The survival of RW-GOYA didn't differ when compared with unselected RW cohort (PFS *P*= 0.2058; OS *P*= 0.4732).

RW cohorts showed numerically improved outcomes than the assumed PFS in control arms of all 3 trials with crude difference of 9% for GOYA, and 4% for both POLARIX and frontMIND trials. When compared the RW cohorts with observed outcomes, the difference was only 2% for GOYA and 1% for POLARIX control arms.

Conclusion

Survival of pts with DLBCL in a daily practice gradually decreases from unselected R-CHOP-treated cohort, toward pts selected by IC/EC of GOYA, POLARIX, and finally, frontMIND trial, in concordance with increasingly stringent eligibility criteria of the trials. On the other hand, selection process leads to decrease of relevant cohort's size; i.e., out of all RW R-CHOP-treated pts GOYA is relevant for 71%, POLARIX for 59% and frontMIND only for 23% of RW pts. Although there is a trend to underestimate the assumed survival of GOYA and POLARIX control cohorts, the observed survival of control arms of these trials is in concordance with our RW data.

This work was supported by the Charles University Hematology-Oncology Cooperatio Program and grant NU21-03-00411.

Figure. Flow chart.

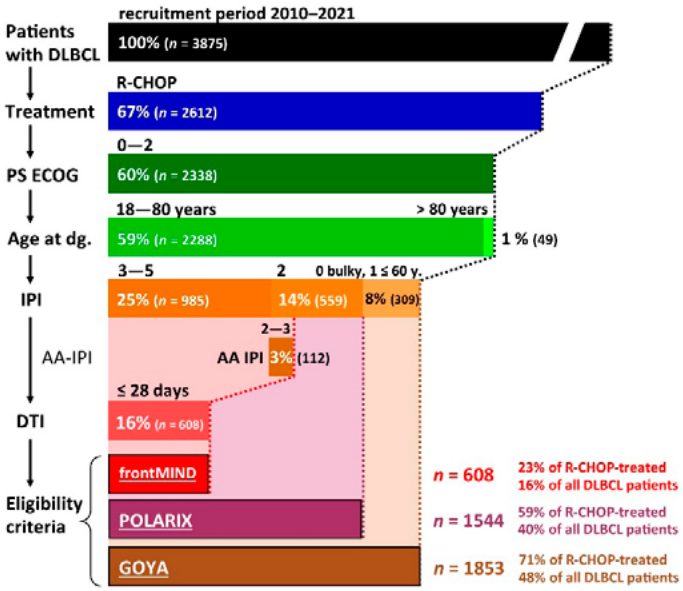


Table. Survival of pts with DLBCL treated by R-CHOP (*n* = 2612) and those fulfilling main IC/EC of frontMIND (*n* = 608), POLARIX (*n* = 1544) and GOYA trials (*n* = 1853) versus expected and observed survival of control cohorts treated by R-CHOP in the respective trials.

Trial	*Survival timepoints*	Progression-free survival (R-CHOP)				Overall survival (R-CHOP)			
		Clinical trial		RW IC/EC	RW unselected	Clinical trial		RW IC/EC	RW unselected
		Expected	Observed			Expected	Observed		
GOYA	3 years	60%	67%	69%	71%	---	81%	77%	78%
POLARIX	2 years	62% *	70%	71% **	75%	---	89%	79%	81%
frontMIND	3 years	57%	---	61%	71%	63%	---	69%	78%

* at 3 years, ** 66% at 3 years

P19

DLBCL patients' journey: from symptoms to diagnosis

Prokop Vodička[1)], Michal Masár[1)], Magdaléna Zikmundová Klánová[1)], Kateřina Benešová[1)], Jan Kořen[1)], Pavel Klener[1)], Petra Blahovcová[2, 1)], Šárka Hrabětová[2, 1)], Jitka Dlouhá[2)], Marek Trněný[1)]

[1)]I. interní klinika – hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko

[2)]Datacentrum, Kooperativní Lymfomová Skupina, Praha, Česko

Background

Symptoms of hematologic malignancies differ among the diagnoses with different proportion of patients (pts) who are diagnosed due to the incidental findings without symptoms reported by pts (e.g., 14% of MM and up to 80% of CLL cases are asymptomatic). Symptoms of lymphomas usually include peripheral lymphadenopathy, B-symptoms, gastrointestinal (GIT) and other symptoms in correlation with involved lymph node sites or affected organs. However, there is limited data on the incidence and types of initial lymphoma symptoms which lead to the diagnosis (Dg), their association with time to Dg and survival of the pts. The aim of this analysis was to describe a real-world pattern of symptoms of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), which lead to the diagnostic process and ultimately to the DLBCL Dg ant to correlate these findings with baseline characteristics and time to Dg.

Methods

Altogether 1576 pts with *de novo* DLBCL or high-grade B-cell lymphoma from Charles University, General Hospital, Prague, Czech Republic, were registered in the prospective lymphoma project (NiHiL; NCT03199066). A total of 929 pts were diagnosed between 2010–2021, including 602 (65%) pts treated by R-CHOP. Of them, 10 (2%) pts had no data on initial symptoms and were excluded from the analysis. Altogether 592 were analyzed; 574 pts (97%) had documented initial symptom or finding, which led the pts to contact the healthcare system. The remaining 18 (3%) pts had incidental findings described during examination due to the unrelated reasons which led to the diagnostic process and final resulted to the DLBCL Dg. The type of symptoms of DLBCL and time to Dg were analyzed together with baseline characteristics and survival of the pts.

Results

The 592 pts with median age 64 years were diagnosed with advanced clinical stage in 65%, PS ECOG ≥ 2 in 26%, elevated LDH in 62%, ≥ 2 involved extranodal sites in 41%, bulky disease ≥ 7.5 cm in 41%, IPI 3–5 in 53%, and B-symptoms at the time of Dg in 42%. Median follow-up time from Dg was 7.5 years (range 0.1–13.2 years).

Among the 574 symptomatic pts, altogether 672 symptoms were observed. The majority – 487 (85%) pts had a solitary symptom of DLBCL, 73 (13%) pts had two symptoms, and 13 (2%) pts presented with combination of three symptoms. The most common combination of symptoms included B-symptoms together with abdominal/gastrointestinal (GIT) symptoms in 51 (70%) pts out of pts with ≥ 2 symptoms.

Out of the 672 initial symptoms, we have observed abdominal/GIT symptoms in 179 (27%) cases, followed by peripheral lymphadenopathy (132; 20%, most frequently head and neck in 68%), B-symptoms (76; 11%), craniofacial symptoms (71; 12%), back pain (50; 7%), limb pain/swelling (43; 6%) and respiratory symptoms (34; 5%), testicular tumor (31; 5%), chest symptoms (20; 3%), urological or gynecological (11; 2%), and skin symptoms (7; 1%; **Figure 1**). Although only 76 out of 592 pts (13%) pts presented initially with B-symptoms, additional pts developed the diagnostic work-up and 248 (42%) pts referred B-symptoms at the time of diagnosis.

Median interval from the symptom occurrence to Dg was 10 weeks (interquartile range 5–19 weeks) with shorter interval observed in pts with testicular tumor (5 weeks, $P = 0.009$), and prolonged in pts with limb pain/swelling (17 weeks, $P = 0.003$; **Figure 2**).

Higher IPI 3–5 was observed in 120 (74%) out of 163 pts who presented with initial B-symptoms, limb pain/swelling, and back pain (P <0.001). Among the remaining 429 pts, higher IPI was observed in 194 (45%) pts.

Conclusion

In contrast to other hematologic malignancies, only minority (3%) of pts had incidental findings resulting in Dg of DLBCL. Out of 97% of symptomatic pts with DLBCL almost half of pts presented initially with abdominal/GIT symptoms or peripheral lymphadenopathy. Limb pain/swelling was associated with prolonged time to Dg of DLBCL, and higher IPI, while testicular tumors were associated with short time to diagnosis presumably due to their localization. It is important, that e.g., the proportion of pts with B-symptoms increased more than 3x during diagnostic process (from initial 13% to 42% at the time of Dg). This analysis describes the unmet medical need to speed up the diagnostic process and to offer the curative therapy to the patients as soon as possible.

This work was supported by the Charles University Hematology-Oncology Cooperatio Program and grant NU21-03-00411.

Figure 1. Real-world pattern of initial symptoms of DLBCL (sy., symptoms).

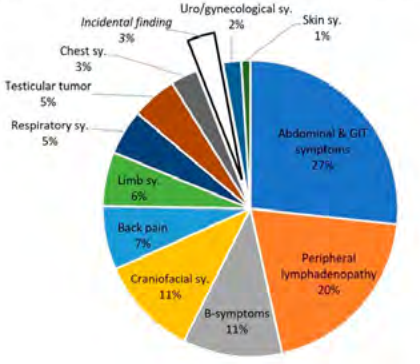
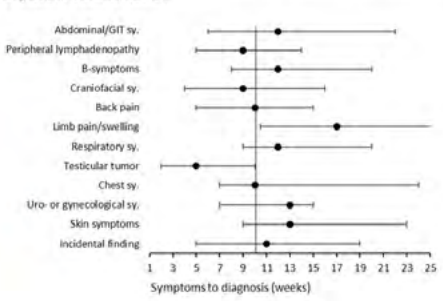


Figure 2. Forest plot of DLBCL symptoms and their association with interval to diagnosis (median 10 weeks).



P20

Diagnosis to treatment interval is the most significant prognostic factor compared to symptoms to treatment as well as to contact to treatment intervals in DLBCL patients

Prokop Vodička[1)], Michal Masár[1)], Magdaléna Zikmundová Klánová[1)], Kateřina Benešová[1)], Jan Kořen[1)], Pavel Klener[1)], Petra Blahovcová[2, 1)], Šárka Hrabětová[2, 1)], Jitka Dlouhá[2)], Marek Trněný[1)]

[1)]*I. interní klinika – hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*

[2)]*Datacentrum, Kooperativní Lymfomová Skupina, Praha, Česko*

Background

Short interval from diagnosis (i.e., biopsy) to treatment initiation (DTI) is associated with aggressive behavior of lymphomas including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and it should be considered as an inclusion criterium in clinical trials to avoid bias given by treatment delay. However, date of biopsy (diagnosis date) could be influenced by other factors. Initial symptoms to treatment interval (STI) as well as interval between the first contact with health care system and treatmet (CTI) could have impact on survival as well as and there is no data analyzing the impact of those intervals. The aim of this analysis was to understand the correlations among these intervals and the impact on survival of patients (pts) in the real-life setting.

Methods

Altogether 1576 pts with *de novo* DLBCL or high-grade B-cell lymphoma from Charles University, General Hospital, Prague, Czech Republic, were identified as part of the lymphoma project (NiHiL; NCT03199066). Of them 929 pts were diagnosed between 2010–2021, and 602 (65%) pts who were treated by R-CHOP in this period entered this retrospective analysis. STI (n = 586), CTI (n = 535), DTI (n = 602) were analyzed together with baseline characteristics and survival of the pts (OS, EFS).

Results

The 602 pts (median age 64 years) were diagnosed with advanced clinical stage (aCS) in 64%, extranodal (EN) involvement ≥ 2 sites in 40%, PS ECOG ≥ 2 in 26%, elevated LDH in 61%, bulky disease ≥ 7.5 cm in 41%, B-symptoms in 42%, and IPI 3–5 in 52%. Median follow-up was 7.5 years (range 0.1–13.2 years). Median STI was 15 weeks (w) (interquartile range, IQR 10–24 w), CTI 9 w (IQR 6–14 w), DTI 32 days – 5 w (IQR 3–7 w, **Figure**). Significant correlations among the intervals (*P* <0.001 for all correlations; coefficient 0.796 for STI x CTI, 0.307 for STI x DTI, and 0.372 for CTI x DTI) were observed.

Shorter intervals to therapy, most significantly DTI, correlated with aggressive features of DLBCL, i.e., PS ECOG ≥ 2 (CTI *P*= 0.002, DTI *P* <0.001), elevated LDH (CTI *P*= 0.022, DTI *P* <0.001), B-symptoms (CTI *P*= 0.034, DTI *P* <0.001), aCS (DTI *P* <0.001), extranodal involvement (DTI *P* <0.001), IPI 3–5 (DTI *P* <0.001), and bulky disease (STI *P*= 0.005, CTI *P*= 0.011, DTI *P* <0.001).

Out of 307 pts with short DTI (≤ 32 days) we identified 183 (60%) pts with STI > 15 w; these pts didn't have different outcome in comparison to those with shorter both STI and DTI.

A pre-phase treatment (*n* = 144) was associated with shorter intervals to therapy (STI *P*= 0.025, CTI *P* <0.001, DTI *P* <0.001) and inferior survival (EFS24 58% vs. 81%, HR 2.03, *P* <0.001; OS24 71% vs. 87%, HR 2.04, *P* <0.001).

Shorter DTI was observed in pts who didn't respond to therapy in comparison to those who responded (med. DTI 27 vs. 33 days; *P*= 0.038). Shorter intervals to therapy were associated with significantly inferior survival, i.e., for STI 0–7 w vs. > 7 w (EFS24 66% vs. 77%, HR 1.53, *P*= 0.018; OS24 75% vs. 85%, HR 1.50, *P*= 0.087; with no significant survival difference between groups with STI 0–15 w vs > 15 w), for CTI 0–9 w vs. > 9 w (EFS24 69% vs. 82%, HR 1.53, *P*= 0.003; OS24 78% vs. 90%, HR 1.64, P= 0.002), and for DTI 0–4 w vs. > 4 w (EFS24 69% vs. 82%, HR 1.53, *P*< 0.001; OS24 78% vs. 90%, HR 1.67, *P*= 0.007).

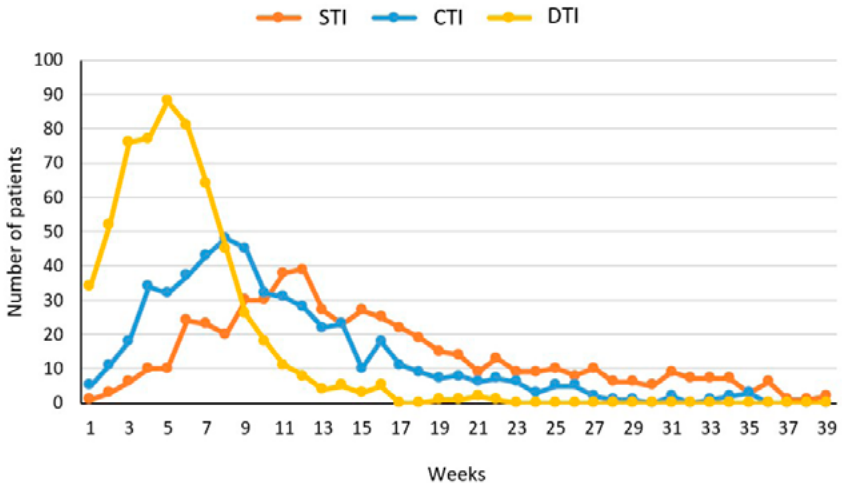
Multivariate analysis revealed all 3 intervals to be independent risk factors of survival when analyzed separately with IPI and gender (i.e., for EFS STI *P*= 0.039, CTI *P*= 0.029, DTI *P*= 0.028). DTI was however the only independent factor (*P*= 0.001) among the 3 intervals when they were analyzed together.

Conclusion

Short intervals to therapy are independently associated with aggressive features of DLBCL and inferior survival. Despite multiple external factors that might influence the date of biopsy, DTI seems to be the most accurate predictor of survival and response to therapy. In pts with short DTI and long STI, no survival difference was observed when compared to other short-DTI pts indicating that these pts should be considered as high-risk similar to other short-DTI pts.

This work was supported by the Charles University Hematology-Oncology Cooperatio Program and grant NU21-03-00411.

Figure. Intervals to therapy in patients with DLBCL (STI, symptoms-to-therapy interval; CTI, contact-to-therapy interval; DTI, diagnosis-to-therapy interval).



extranodálních struktur a dále informační hodnotu jednotlivých sekvencí. V hodnocení celkem 154 uzlinových oblastí byla senzitivita wbMRI 0,84, specificita 1,00, pozitivní prediktivní hodnota 1,00 a negativní prediktivní hodnota 0,96. Orgánové postižení bylo na wbMRI diagnostikováno ve všech 14 případech. Staging DLBCL pomocí wbMRI a PET/CT se shodoval u všech pacientů. Nejlepším měřitelným prediktorem uzlinového postižení byla délka uzliny v dlouhé ose. Jako nejužitečnější se ukázaly difúzně vážené obrazy. Souhrnem lze konstatovat, že wbMRI má vysokou senzitivitu a specificitu ve stagingu DLBCL a že hodnocení uzlinového postižení radiologem je lepší, než jakékoliv měření. Při srovnání wbMRI a PET/CT je wbMRI u pacientů méně preferovaným vyšetřením.

Podpořeno: Ministerstvo zdravotnictví ČR (MH CZ-DRO, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze - VFN, 00064165; VES NU21-03-00411), institucionální podpora Univerzity Karlovy (Cooperatio, Medical Diagnostics and Basic Medical Sciences and Hematology-Oncology).

P21

Celotělové MR vyšetření ve stagingu u pacientů s difúzním velkobuněčným B lymfomem

Lukáš Lambert[1)], Monika Wagnerová[1)], Prokop Vodička[2)], Kateřina Benešová[2)], Andrej Bocán[1)], David Zogala[3)], Andrea Burgetová[1)], Marek Trněný[2)]

[1)]*Radiologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, Praha 2, Česko*

[2)]*1. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, Praha 2, Česko*

[3)]*Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze, Praha 2, Česko*

V přednášce ukážeme možnosti a úskalí použití celotělového MR vyšetření (wbMRI) ve stagingu u pacientů s difúzním velkobuněčným B lymfomem (DLBCL). V naší práci podstoupilo stagingové wbMRI a PET/CT 14 pacientů s nově diagnostikovaným DLBCL. U vyšetření jsme hodnotili uzlinové postižení a postižení

P22

The Outcome of DLBCL Patients with Testicular Involvement - Real World Data

Heidi Mociková[1)], Andrea Janíková[2)], Alice Sýkorová[3)], Vít Procházka[4)], Jan Pirnos[5)], Juraj Ďuraš[6)], Kateřina Kopečková[7)], Kateřina Steinerová[8)], Robert Pytlík[9)], David Šálek[2)], Petra Blahovcová[10)], Tomáš Kozák[1)], Veronika Bachanová[11)], David Belada[3)]

[1)]Hematologická klinika, FN Královské Vinohrady a 3. Lékařská fakulta UK, Praha, Česko
[2)]Interní hematoonkologická klinika, FN Brno, Brno, Česko
[3)]4.interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko
[4)]Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česko
[5)]Nemocnice České Budějovice, České Budějovice, Česko
[6)]Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko
[7)]Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česko
[8)]Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko
[9)]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko
[10)]Datacentrum KLS, Praha, Česko
[11)]Division of Hematol., Oncol. & Transplantation, University of Minnesota, Minnesota, Spojené státy

Introduction: Patients (pts) with testicular lymphoma (TL) have an increased risk of central nervous system (CNS) relapse. In rituximab era, the reported incidence vary from 10% (in limited disease) to 25% (advanced disease). More data is needed to guide the managment of TL patients in current era. Optimal strategy for CNS relapse prevention is uncertain.

Methods: We studied consecutive pts diagnosed between 2000 and 2022 with testicular diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) prospectively observed in the Czech Lymphoma Study Group Project NiHiL (Clinical Trial gov. NCT03199066). Objectives were to analyze the cumulative incidence of CNS relapse, time to CNS relapse, PFS and OS. The impact of various treatment strategies on CNS relapse was analyzed.

Results: We identified 229 pts with testicular involvement: 157 pts with primary testicular lymphoma (PTL) in clinical stage I or II and 72 pts in advanced stage (AD) III or IV. Median age was 70 years (range 33-87). Rituximab-based chemotherapy received 192 (83.8%) pts including 127 (81%) cases with PTL. Following localized treatments were used more often in PTL compared to AD: unilateral orchiectomy [148 (94.3%) vs. 47 (65.3%); p <0,0001], testicular irradiation (RT) [116 (61.7%) vs. 40 (38.7%); p=0.005]. Most patients (85%) received some form of CNS prophylaxis. There were similar rates in use of prophylactic methotrexate (MTX) between PTL and AD (p= 0.88): intrathecal (i.t.) MTX 64 (40.8%) vs. 29 (40.3%), intravenous (i.v.) MTX with or without cytarabine 20 (12.8%) vs. 7 (9.7%); combined i.t. and i.v. MTX 38 (24.2%) vs. 20 (27.8%). Out of 229 cases 25 (15.9%) PTL and 11 (15.3%) AD pts did not receive any CNS prophylaxis.

Median follow-up was 51.8 months. Overall 63 (27.5%) pts relapsed including 14 (6.1%) relapses in CNS. Median time to CNS relapse was 21.9 months and to other systemic relapse was 14.7 months (p=0.63). The 5-year cumulative incidence of CNS relapses in PTL was 4.55% (95% confidence interval [CI], 0.1–28.6) and in AD 12.07% (95% CI 0.8–39.6), respectively. In univariate analyses, MTX prophylaxis (i.v. and/or i.t.) and testicular RT had no impact on CNS relapse (p=0.49 and p=0.60, respectively). Orchiectomy was the single significant factor associated with lower risk of CNS relapse in PTL (hazard ratio [HR]= 0.11[95% CI 0–0.124]; p=0.001). Rituximab significantly reduced CNS relapse in AD with testicular involvement (HR=0.1002 [95% CI 0.0–0.45]; p=0.0005). Out of 14 pts with CNS relapse 8 died due to lymphoma progression. Median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in PTL was significantly better when compared to AD (PFS 92.9 vs. 28.1 months, p< 0.0006; OS 108.7 vs. 56.7 months, p= 0.0002). Median PFS2 and OS2 since CNS relapse was dismal in AD compared to PTL (PFS2 1.6 vs. 37.8 months, p=0.04 and OS2 2.3 vs. 37.8 months, p=0.05).

Conclusions: The rate of CNS relapses in PTL and advanced disease with testicular involvement is lower than previously reported. This study confirmed a significant favorable impact of rituximab in prevention of CNS relapse. Notably, methotrexate prophylaxis i.v. or i.t. did not alter the CNS relapse risk. Prognosis of CNS relapse is particularly poor in advanced disease.

P23

Potransplantační lymfoproliferace u dětských pacientů po transplantaci solidních orgánů - přes 20 let zkušeností ve FN Motol

Markéta Racková[1, 2)], Martina Suková[1, b)], Petr Smíšek[1, c)], Ester Mejstříková[2, d)], Petr Hubáček[3, e)], Kristína Sakmárová[4, f)], Martin Modrák[4, g)], Radana Kotalová[5, h)], Jakub Zieg[5, i)], Tereza Doušová[5, j)], Karel Koubský[6, k)], Lucie Šrámková[1, l)]

[1)]*Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česko*
[2)]*CLIP - Childhood Leukaemia Investigation Prague, Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česko*
[3)]*Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česko*
[4)]*Ústav bioinformatiky, 2. LF UK, Praha, Česko*
[5)]*Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česko*
[6)]*Dětské kardiocentrum, 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česko*

Úvod: Potransplantační lymfoproliferativní onemocnění (PTLD) významně přispívají k morbiditě a mortalitě dětí po transplantaci solidního orgánu. Diagnostika a léčba těchto onemocnění je často složitá.

Cíl: Zhodnocení incidence, diagnostiky a léčebných postupů a výsledků u dětských pacientů, kteří rozvinuli PTLD po transplantaci solidního orgánu.

Metodika: Retrospektivní analýza pacientů do 18 let věku s histologicky potvrzenou PTLD po transplantaci solidního orgánu, kteří byli diagnostikováni a léčeni ve FN Motol v letech 1999-2022.

Výsledky: Identifikovali jsme 13 dětí s PTLD po transplantaci jater (n=6), ledviny (n=3), srdce (n=3) a plic (n=1). Poměr chlapců a dívek byl 7:6. Medián věku při transplantaci byl 6,08 let. Medián času od transplantace do rozvoje PTLD byl 4,67 let, většina pacientů rozvinula pozdní PTLD (>1 rok od transplantace). Nejčastějším prvním projevem byla horečka, bolest břicha a lymfadenopatie. Šest pacientů bylo histologicky klasifikováno jako monomorfní PTLD (DLBCL n=3, Burkittův lymfom n=2, hepatosplenický gamma delta T-buněčný lymfom n=1), 3 pacienti jako classical Hodgkin lymphoma type PTLD, 4 pacienti jako polymorfní PTLD. Deset pacientů mělo EBV pozitivní onemocnění, jeden negativní, u dvou pacientů nebyl EBV status vyšetřen. Deset pacientů s CD20 pozitivním onemocněním bylo léčeno rituximabem v monoterapii (n=4) nebo v kombinaci s chemoterapií (n=6), 3 pacienti pouze chemoterapií. Sedm pacientů dosáhlo dlouhotrvající remise po léčbě první linie. Šest pacientů zrelabovalo, 4 dosáhli remise po léčbě druhé linie, 2 zemřeli na progresi onemocnění. Od roku 2002 byla na našem pracovišti u transplantovaných pacientů pravidelně monitorována virová nálož EBV v periferní krvi. Je zajímavé, že u pacientů s pozdní PTLD nepředcházel diagnóze vzestup kopií EBV v periferní krvi ani v případě pacientů s EBV pozitivním onemocněním. U tří pacientů ovšem došlo při diagnóze PTLD ke vzestupu alespoň jedné třídy imunoglobulinů.

Závěr: Důležitou roli v patogenezi zejména časných PTLD hraje EBV. Díky pravidelné monitoraci EBV nálože v periferní krvi s možností časného terapeutického zásahu u rizikových pacientů přibývá pozdních a EBV negativních PTLD, což potvrzuje i náš soubor. Zejména u těchto pacientů je nutné identifikovat nové doplňující biomarkery. Jedním z nich by mohly být právě sérové imunoglobuliny. Možnosti jejich využití v diagnostice a monitoraci PTLD však bude nutné validovat prospektivně.

P24

Microbiota diversity in patients with diffuse large B-cell lymphoma and immune-privileged sites lymphoma

Lucie Dlouhá[1)], Markéta Tenglerová[2, b)], Johana Řeháková[1, c)], Michaela Brichová[3, d)], Martin Kostovčík[4, e)], Kateřina Benešová[1, f)], Miloslav Kverka[2, g)], Jarmila Heissigerová[3, h)], Petra Svozílková[3, i)], Iva Ondečková[1, j)], Jana Seňavová[1, k)], Václav Heřman[1, l)], Klára Kostovčíková[2, m)], Marek Trněný[1, n)]

[1)]I. interní klinika – klinika hematologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko
[2)]Laboratoř buněčné a molekulární imunologie, Mikrobiologický ústav Akademie věd České republiky, Praha, Česko
[3)]Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko
[4)]Laboratoř genetiky a metabolismu hub, Mikrobiologický ústav Akademie věd České republiky, Praha, Česko

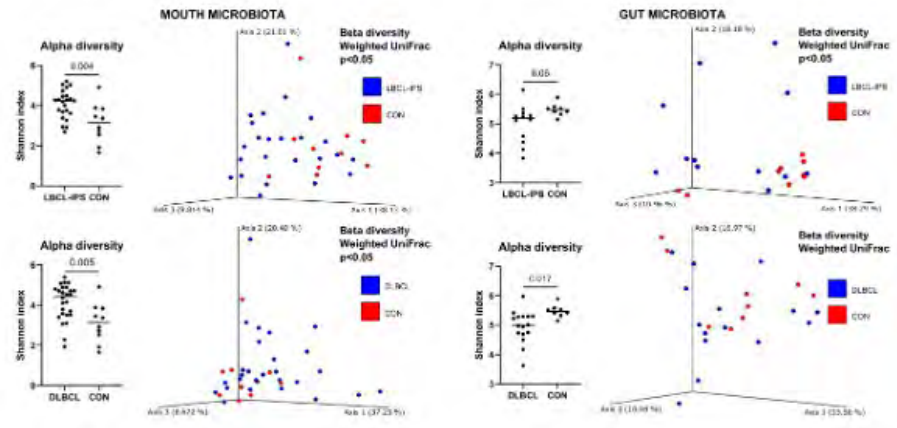
Background: Microbiota (MB) participates on the host immune system regulation. There is data that MB could be connected with immunotherapy effect in several cancers e.g. melanoma. It may play important role in the pathogenesis or therapy of lymphoma as well. There is however still limited knowledge about MB diversity in different lymphoma subtypes especially in large B-cell lymphoma of immune-privileged sites (LBCL-IPS). We present first data of prospective microbiota project in lymphoma.

Methods: We have analyzed 10 healthy donors (CON, age med. 67) and 55 patients (pts) with lymphoma—31 pts with systemic diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL, age med. 66) and 24 pts with LBCL-IPS (age med. 67). LBCL-IPS group consists of 18 Primary CNS lymphoma (PCNSL), 5 vitreoretinal lymphoma (VRL) and 1 primary testicular lymphoma (PTL). We have collected fresh fecal samples (gutMB) and buccal swab samples (oralMB) and processed them for bacterial16S ribosomal RNA gene sequencing by Illumina. To compare oralMB and gutMB of both lymphoma groups with CON, we used Shannon diversity index for α-diversity analysis and the Principle Coordinate Analysis (PCoA) based on weighted UniFrac distance and the Linear discriminant analysis Effect Size (LEfSe) for the description of β-diversity.

Results: The non-GC subtype was detected in 19 (61%) out of 31 DLBCL pts and in 7 (41%) out of 17 evaluable PCNSL pts. Both DLBCL as well as LBCL-IPS showed a significantly higher α-diversity ($p < 0.005$), as well as a significant shift in β-diversity ($p < 0.05$) of their oralMB compared to CON. This shift was associated with an increased relative abundance of microbes from the order Fusobacteriales and family Lachnospiraceae in DLBCL and from the order Fusobacteriales and family Prevotellaceae in LBCL-IPS. GutMB of DLBCL had significantly lower α-diversity ($p < 0.05$) compared to CON whereas LBCL-IPS showed only borderline decrease ($p = 0.06$). In addition, only gutMB of LBCL-IPS showed significant shift in β-diversity ($p < 0.05$) vs. CON. GutMB of DLBCL was associated with increased relative abundance of pathobionts from genera Escherichia/Shigella, Ruminococcus gnavus group and Bilophila, and LBCL-IPS microbiota had higher abundance of genera Akkermansia and Veillonella.

Conclusions: Both lymphoma groups—diffuse large B-cell lymphoma as well as large B-cell lymphoma of immune-privileged sites—are characterized by unique microbiota composition. Both the oral and fecal microbiota of lymphoma patients differ from those of healthy individuals. The follow-up studies are focused on microbiota composition and therapy outcome.

The research was funded by: The study is supported by the Cooperation Program, research area “Oncology and Haematology” and NU20-03-00253 and NU22-03-00370.



P25

Genomic aberrations detected in circulating tumor DNA from cerebrospinal fluid and plasma of patients with primary and secondary CNS lymphomas with negative flowcytometry

Andrea Marečková[1)], Veronika Navrkalová[2)], Michaela Bohúnová[1)], Viera Hrabčáková[1)], Samuel Hricko[1)], Tomáš Reigl[2)], Jakub Porc[2)], Andrea Janíková[1)], Jana Kotašková[1)]

[1)]IHOK, FN Brno, Brno, Česko

[2)]Lékařská genomika, CEITEC, Brno, Česko

Introduction

Primary or secondary central nervous system lymphomas (PCNSL, SCNSL) represent aggressive malignancies with poor prognosis. Their diagnosis is based on magnetic resonance imaging and brain biopsy or cerebrospinal fluid (CSF) analysis by cytology or flow cytometry (FC). The biopsy is highly invasive, with a risk of complications. Cytology and FC have high specificity but limited sensitivity, showing up to 40% of false negative results. The analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) in plasma and CSF has the potential to identify the presence of tumor in CNS. The aim of our work was to map the genomic alterations in ctDNA of CNS lymphoma cases with negative FC results.

Methods

We analyzed paired samples (plasma and CSF) of 7 PCNSL and 5 SCNSL patients. Peripheral blood (20ml) and CSF (10ml) were collected in special tubes with stabilizing agent (CELL-FREE DNA BCT®, Streck). After double centrifugation, plasma, CSF pellet, and CSF supernatant were obtained. ctDNA was extracted using the QIAamp Circulating Nucleic Acids kit (QIAGEN) and analyzed by custom NGS panel LYNX (PMID: 34082072) together with DNA from CSF pellets. NGS library was prepared by SureSelectXT HS kit (Agilent Technologies) and sequenced on NextSeq (Illumina). LYNX panel enables analysis of various genomic biomarkers in lymphoproliferative disorders – mutations in 67 genes, genome-wide copy number alterations, antigen receptor rearrangements, and common lymphoma translocations.

Results

Our cohort of 12 patients with CNS lymphoma comprised six men and six females of median age 66.5 years, diagnosed during 2021-2022 at our clinic. Genomic aberrations and clonal immunoglobulin rearrangements detected in ctDNA from plasma and CSF supernatant are summarized in Table 1. At diagnosis, we detected clonal abnormalities only in CSF of PCNSL, whereas in SCNSL, plasma was also infiltrated with ctDNA. In relapse or progression of the systemic disease to SCNSL, ctDNA was detected in CSF, not in plasma. In all PCNSL cases, we found pathogenic *MYD88* L265P mutation (in one patient, CSF pellet but not supernatant was positive), clonal IG rearrangements, and in majority of cases complex chromosomal changes. In ctDNA, we also detected *IGH::BCL2* in two SCNSL patients and a *BCL6::IGH* translocation in one case.

Conclusions

Despite the small number of patients in our cohort, we showed that CSF is the relevant material for the analysis of lymphoma genomic markers in ctDNA, which seems to be a feasible and reliable approach for identifying lymphoma CNS infiltration. Importantly, we were able to confirm the CNS involvement even in samples with negative FC results.

Supported by MH CZ - DRO (FNBr, 65269705), AZV_NU22-08-00227, MUNI/A/1224/2022, NPO-NUVR LX22NPO5102.

Table 1

ID	Diagnosis	Disease status at sampling	Flowcytometry of CSF	Affected genes	Chromosomal changes	Clonal IG rearrangement	Translocation	ctDNA detected in CSF	ctDNA detected in plasma
P1	PCNSL	new dg	10 cells CD19+ kappa+	*MYD88, ETV6, JAK3, NOTCH2, CD79B, PIM1*	ND	IGH	ND	yes	no
P2	PCNSL	new dg	only T-lymphocytes	*MYD88, KMT2D, IKZF3, PIM1, PAX5*	complex	IGK	ND	yes	no
P3	PCNSL	new dg	only T-lymphocytes	*MYD88, BTG1, CD79A, EP300, PAX5*	complex	IGK	ND	yes	no
P4	PCNSL	new dg	inconclusive	*MYD88, BTG1, CARD11, CD79B, MYC, NOTCH1, PIM1*	complex	IGH IGK IGL	ND	yes	no
P5	PCNSL	new dg	only T-lymphocytes	*MYD88, CXCR4, PIM1*	complex	IGH IGK IGL	ND	yes	no
P6	PCNSL	new dg	4 B-lymphocytes CD19+CD20+	*MYD88, CD79A*	ND	IGH	ND	yes	no
P7	PCNSL	relaps	only T-lymphocytes	*MYD88, TP53, BCL2, CDKN2A*	complex	IGH IGK IGL	ND	yes	NA
P8	agressive B-NHL with CNS infiltration	new dg	inconclusive	*KMT2D, BTG1, CREBBP, BCL2, EP300, NOTCH2*	complex	IGK IGL	BCL2/IGH	yes	no
P9A	DLBCL with CNS infiltration	new dg	negative including cytology	*TNFRSF14, ARID1A, KMT2A, KMT2D, CREBBP, TP53, MEF2B, CARD11*	complex	IGK IGL	BCL2/IGH	yes	yes
P9B	DLBCL with CNS infiltration	relaps	only T-lymphocytes	*TNFRSF14, ARID1A, KMT2A, KMT2D, CREBBP, TP53, MEF2B, CARD11, XPO1*	complex	IGK IGL	BCL2/IGH	yes	no
P10A	DLBCL	new dg	NA*	*MYD88, KMT2D, FOXO1, MYC, P2RY8*	complex	IGK	ND	NA*	yes
P10B	DLBCL with CNS infiltration	relaps	negative	*MYD88, KMT2D, MYC, FOXO1, P2RY8*	complex	IGK	ND	yes	no
P11	DLBCL NOS	new dg	inconclusive	*TP53, MYD88, IKZF3, BCL6*	complex	IGH IGK IGL	BCL6/IGH	NA	yes
P12	BL with CNS infiltration	new dg	lymphocytes CD10+CD19+CD20+	*TP53*	complex	IGH IGK IGL	ND	yes	yes

ND - not detected; NA - not analyzed due to the low amount of ctDNA; NA* - not analyzed due to the absence of neural symptoms

P26

The interplay between BcR signaling and p53 pathway upon DNA damage in primary CLL cells

Michaela Pešová[1, 2], Jitka Malčíková[1, 2], Šárka Pavlová[1, 3], Veronika Mančíková[1], Robert Helma[1, 2], Anna Panovská[2], Yvona Brychtová[2], Tomáš Arpáš[2], Michael Doubek[1, 2, 3], Šárka Pospíšilová[1, 2, 3]

[1]*Central European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, Brno, Česko*

[2]*Department of Internal Medicine - Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko*

[3]*Department of Medical Genetics and Genomics, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko*

Background: In the clinical management of chronic lymphocytic leukemia (CLL), inhibitors targeting the B-cell receptor (BcR) are considered to act independently of p53 pathway. However, different frequencies of *TP53* gene defects in CLL subgroups harboring distinct antigen receptors suggested a potential interplay between BcR signaling and p53. We aimed to study whether the therapeutical inhibition of BcR signaling may affect this interplay and whether potential off-target effects of BTK kinase inhibitors affect p53 phosphorylation and function.

Methods: To explore the potential BcR-p53 crosstalk, we performed *in-silico* differential expression analysis after BcR activation using publicly available transcriptomic data (PMID: 33833385). Subsequently, we examined the effect of BcR signaling inhibitors (ibrutinib, idelalisib) in combination with DNA damage agents (doxorubicin, fludarabine) on p53 protein level by western blot analysis in 37 primary CLL cell samples with wild-type *TP53* locus. In addition to monitoring p53 level, we analyzed the p53 phosphorylation pattern by Zn(II)Phos-Tag method followed by western blots. The transcriptional activity of p53 was assessed using qPCR focused on the expression of four p53 targets: *BAX*, *BBC3*, *CDKN1A,* and *GADD45A*.

Results: *In-silico* analysis of publicly available data showed that activated BcR signaling led to significant changes (FDR<0.05; logFC≥|2|) in the expression of 13 out of 116 typical p53 targets. Next, we investigated the effect of BcR signaling inhibition on the p53 protein stabilized with DNA-damaging drugs in wt-*TP53* primary CLL cells. While idelalisib showed a heterogeneous effect on the p53 level with either of DNA damaging drugs, ibrutinib combined with doxorubicin led to a significant and homogeneous decrease in the p53 level compared to a DNA-damaging drug alone. As the stability of p53 is dependent on its phosphorylation, we further explored whether ibrutinib affects the p53 phosphorylation pattern, and we found that the p53 phosphorylation pattern remained unchanged. Next, we used qPCR to evaluate whether decreased p53 level affected the expression of p53 target genes (*BAX*, *BBC3*, *CDKN1A,* and *GADD45A*). As expected, p53 activation by doxorubicin led to a significant increase in the expression of four target genes. However, samples treated with the combination of doxorubicin and ibrutinib showed either no significant difference in the expression level (*CDKN1A*, *BBC3*) or exhibited a higher expression of p53 target genes (*BAX*, *GADD45A*) compared to doxorubicin alone.

Conclusion: We documented the interplay between BcR signaling and the p53 pathway in primary CLL cells. While BTK inhibition in DNA-damaging conditions led to the reduction of p53 level, the expression of p53 target genes remained stable. It suggests that p53 target genes were either activated via compensatory mechanisms involving alternative p53-independent pathways or that strong activation by upstream signaling cannot be overcome solely by reducing p53 levels in the presence of persistent DNA damage.

This project was supported by GACR 19-15737S, MUNI/A/1558/2023, RVO 65269705, NPO_NUVR_LX22NPO5102.

P27

Unveiling the Spectrum of Genetic Alterations in Relapsed/Refractory CLL Patients on Targeted Inhibitors: A Prospective Unicentric Study

Dominika Écsiová[1)], Pavel Vodárek[1)], Lukáš Smolej[1)], Filip Vrbacký[1)], Kateřina Hrochová[2)], Michaela Řehounková[3)], Martin Šimkovič[1)]

[1)]4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital and Charles University Faculty of Medicine in Hradec Králové, Czech Republic, Hradec Králové, Česko

[2)]The Fingerland Department of Pathology, University Hospital Hradec Králové, Czech Republic, Hradec Králové, Česko

[3)]Department of Clinical Biochemistry and Diagnostics, University Hospital and Charles University Faculty of Medicine in Hradec Králové, Czech Republic, Hradec Králové, Česko

Introduction: Next-generation sequencing (NGS) has been instrumental in characterizing the genomic landscape of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). While a wealth of predictive data has been derived predominantly from large phase 3 trials, comprehending the practical implications of CLL mutational landscape continues to present challenges due to the presence of variants of uncertain significance (VUS) and minor clone presence. Real-world studies that trace clonal evolution can serve as a bridge to this knowledge gap, offering insights into the pathology of CLL. Therefore, our goals were to map genetic mutations, track clonal evolution, specify associated parameters, and uncover their potential associations.

Patients and Methods: This prospecti ve unicentric study included patients with relapsed or refractory CLL who were initiating treatment with oral kinase inhibitors between 2019 and 2022 at our hematologic center. CLL cells were isolated using the RosetteSep method.

Following cell separation, DNA samples were analyzed using a custom capture-based panel (SureSelect XT HS by Agilent) for CLL-associated genes. This NGS analysis was performed using the Illumina MiSeq platform. Further sample collection after 12 months of therapy and at disease progression was planned.

Results: We studied a cohort of 45 CLL patients with a median age of 72 years, 71% male. A significant proportion 76% of patients had unmutated IGHV, 40% displayed TP53 mutation and/or del17p; del11q was identified in 33% of patients. Complex karyotype was detected in 11% of cases. The median follow–up was 22 months. With regard to treatment, 56% received Brutone tyrosine kinase (BTK) inhibitors, others received Bcl-2 inhibitor vene toclax (31%) or PI3K inhibitor idelalisib (13%).

Molecular profiling of the 63 samples from 45 patients revealed a broad spectrum of gene mutations and variants. The most frequent oncogenic mutations were observed in the TP53 gene (40% of cases, n=25) and the SF3B1 gene (37% of cases, n=23). NOTCH1 and ATM mutations were also notable, each appearing in 19% of instances (n=12 each). Oncogenic variants were identified also in the following genes: ASXL1, ATM, BCL2, BCOR, BIRC3, BRAF, BTK, CARD11, DDX41, ETV6, FBXW7, IKZF3, KIT, KRAS, MED12, NFKBIE, NOTCH1, NRAS, PLCG2, POT1, RPS15, SAMHD1, SF3B1, STAG2, TET2, TP53, TRAF2, WT1, XPO1, ZRSR2. Upon further analysis, VUS were found in several genes, including ATM, GATA2, KIT, NOTCH1, RPS15, STAG2, TP53, and ZRSR2.

Clonal evolution was assessed in 16 patients, with genomic changes in 15 (94%). New mutations emerged in 11 patients (69%), with obser ved genes including XPO1, KRAS, BIRC3, TRAF2, NRAS, BRAF, TP53, RPS15, ATM, MED12, SF3B1, TET2, BTK, and NOTCH1. Meanwhile, 5 patients (31%) experienced the disappearance of certain mutations, specifically those in NOTCH1, STAG2, WT1, KIT, KRAS, TP53, IKZF3 and SAMHD1. In one patient, a benign BCL2 mutation was initially detected and followed an oncogenic variant in the

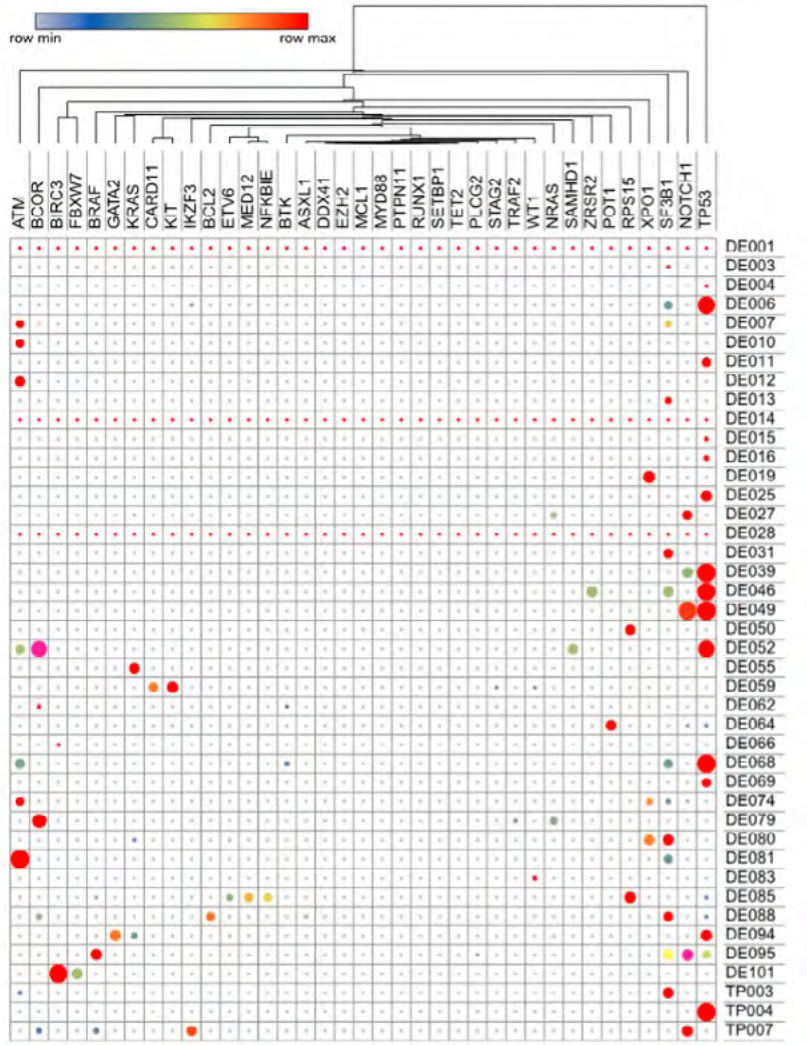
SBORNÍK ABSTRAKTŮ

same gene in a subsequent sample. Additionally, one patient demonstrated disease progression associated with the emergence of a BTK mutation.

Conclusion: This interim analysis points to the dynamic and complex nature of genomic alterations in CLL, with implications for disease progression and therapeutic responses. Our findings highlight the importance of longitudinal genomic monitoring to uncover evolving mutational profiles and their clinical implications.

aSupported by program COOPERATIO (research area ONCO) and RVO MH CZ (UHHK, 00179906).

Figure 1. Heatmap of Genetic Mutation Distribution in the Studied Cohort (pre-treatment samples)



P28

Real-world Effectiveness and Safety of Tixagevimab/ Cilgavimab Lower Dosage Regimen in Pre-Exposure Prophylaxis in Patients Undergoing Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia

Martin Šimkovič[1, 2], Dominika Écsiová[1, 2], Pavel Vodárek[1, 2], Josef Malý[3], Lukáš Smolej[1, 2], Petra Rozsívalová[4, 3]

[1)]4th Department of Internal Medicine – Hematology, University Hospital Hradec Králové, Czech Republic, Hradec Kralove, Česko
[2)]Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Czech Republic, Hradec Králové, Česko
[3)]Department of Clinical and Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, Czech Republic, Hradec Králové, Česko
[4)]Department of Clinical Pharmacy, Hospital Pharmacy, University Hospital Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

Introduction: The global health crisis initiated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) since 2019 has predominantly affected vulnerable patient populations, including those with chronic lymphocytic leukemia (CLL) due to their advanced age, comorbidities and complex immune impairment. Low rates and duration of antibody responses to the SARS-CoV-2 vaccines have been observed mainly in older patients with hypogammaglobulinemia treated with anti-CD20 monoclonal antibodies and/ or targeted inhibitors. Consequently, the introduction of a fixed combination of long-acting monoclonal antibodies, tixagevimab/ (T/C) neutralising SARS-CoV-2 in pre-exposure prophylactic strategy demonstrated efficacy prior the emergence of the Omicron variant. Omicron variant pandemic surge has been associated with a milder course of COVID-19 disease and a decline in hospitalization and fatality rates in general population; however older immunocompromised patients with comorbidities still warrant prophylactic and early treatment approach.

Objectives: This single-centre retrospective study aimed to examine the effectiveness and safety of T/C in prevention of SARS-CoV-2 infection mitigation of severe course of COVID-19. We included all patients with CLL fulfilling the IWCLL criteria who were undergoing CLL treatment and received T/C at approved dose 150/150 mg every 6 months at a tertiary hematology centre in the Czech Republic. Prophylactic administration was offered to all patients undergoing treatment for CLL. We performed statistical analyses with the SPSS software (version 25.0). Kaplan–Meier curves were used to evaluate time to COVID-19.

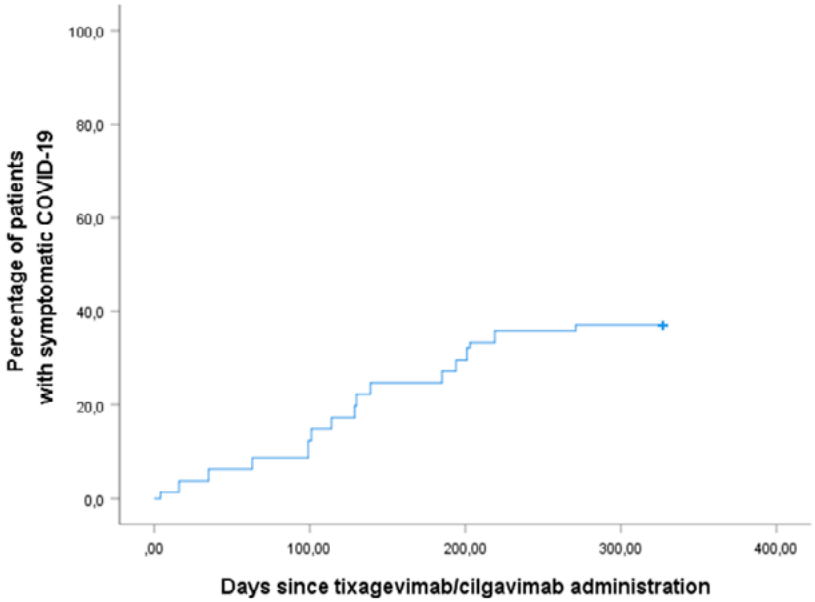
Results: A total of 81 consecutive patients on active treatment of CLL who received pre-exposure prophylaxis with T/C from were included in this study. Fourteen (17%) patients received a follow-updose of T/C 150/150 mg after six months from initial administration. The median age at T/C administration was 71 years (range 42–90), and 44 (54%) were men. Regarding prognostic characteristics, we observed an (IGHV) in 57/78 (73%) patients. Del(17p) and/or *TP53* mutation were detected in 20 (25 %). Full details of baseline demographic and clinical characteristics are presented in Table 1.

At the median follow-up of 47 weeks, 31 (38%) patients acquired SARS-CoV-2 infection despite T/C prophylactic administration. Fig. 1 depicts the time to COVID-19 after the first dose of T/C. Notably, in our cohort no patients died as a result of SARS-CoV-2 infection nor were admitted to the intensive-care unit; 8 (10%) patients were hospitalized at a standard ward, and 5 (6%) patients . T/C intramuscular administration was tolerated well. Only 1 (1 %) patient on ibrutinib reported red skin nodules five days post T/C prophylaxis. This minor adverse event was successfully managed with topical treatment, and importantly, it did not reoccur in subsequent T/C administration.

Conclusion: Our data show that T/C 150/150 mg failed to prevent COVID-19 in about a third of patients during CLL treatment. However, most CLL patients who developed COVID-19 after prophylactic T/C had a mild infection with a low hospitalization rate.

Supported by program COOPERATIO (research area ONCO), DMH CZ (UHHK, 00179906) and Charles University grant (SVV 260 665.)

Figure 1. Time to First SARS-CoV-2 RT-PCR–Positive Symptomatic Illness



P29

Cytogenetický screening pacientů s chronickou lymfocytární leukémií léčených inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy.

Eva Ondroušková, Terezie Fitzová, Lenka Bryjová, Petra Šmuhařová, Anna Panovská, Michael Doubek, Marie Jarošová
Interní hematologická a onkologická klinika, CMBG, FN Brno, Brno, Česko

Za jeden z nejdůležitějších patogenetických mechanismů vedoucích k vývoji chronické lymfocytární leukémie (CLL), její progresi a relapsu onemocnění, je považován abnormální nárůst BCR signalizace, především prostřednictvím BTK (Bruton tyrosin kinase). Během posledních let se navyšuje podíl pacientů, kteří jsou léčeni inhibitory BTK. Ibrutinib (IBR) je první inhibitor BTK; ireverzibilně se váže ke kinázové doméně a inhibuje fosforylaci a tím aktivaci BTK. U 10-20 % pacientů se však v průběhu léčby vyvine rezistence k tomuto léku. Dosud publikované analýzy rezistence u nemocných léčených IBR ukázaly několik možných příčin, např. mutace v genech *BTK, PLCγ2, TP53*, na rezistenci se ale mohou podílet i chromosomové změny: delece *TRAIL-R*, delece *TP53*, zisk části ramene 2p zahrnující geny *MYCN, ALK, XPO1,* zisk části ramene 8q zahrnující gen *MYC*, nebo delece části ramene 9p zahrnující geny *SMARCA2, CDKN2A*, případně přítomnost komplexních změn karyotypu.

Sestavili jsme retrospektivní kohortu 71 CLL pacientů léčených ibrutinibem. Z toho 26 pacientů s progresí na IBR (průměrná doba od nasazení IBR do progrese 1064 dní), a 45 pacientů s dobrou léčebnou odpovědí (průměrná doba léčby 1211 dní). Metodou arrayCGH jsme u pilotní skupiny 10 relabujících pacientů identifikovali nejčastěji postižené chromosomy. Metodou fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) jsme dále na základě těchto výsledků a údajů z literatury provedli screening numerických aberací genů *CDKN2A/B, TRAILR1/ TRAILR2, MYC, SEC63* společně se standardním CLL panelem FISH sond (*ATM, TP53*, CEP12, 13q).

U pacientů s rezistencí k IBR jsme v odběrech z doby nasazení léčby (ve srovnání s kontrolní skupinou) významně častěji (p≥0,05) nalezli zisk oblasti 8q24 (54 % vs. 33 %), deleci oblasti 17p13 (42 % vs. 13 %) a deleci oblasti 8p23 (31 % vs. 7%). U rezistentních pacientů byl dále zaznamenán významný nárůst nálezu komplexního karyotypu mezi nasazením léčby a progresí (54 % vs. 85 %).

Nejčastěji byl u rezistentních pacientů detekován zisk oblasti 8q24 (54 % pacientů), u kterého se navíc, stejně jako u pacientů s KK, objevuje tendence ke zkrácení celkového přežití. Zisk oblasti 8q24, resp. genu MYC, se tedy jeví jako nejvhodnější marker k identifikaci rizikových pacientů již při nasazení léčby.

Podpora projektu: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

P30

MUTATIONS OF SF3B1 GENE AND ITS SIGNIFICANCE ON PATIENTS WITH MYELODYSPASTIC SYNDROMES (MDS)

Zuzana Zemanová[1], Tatiana Aghová[1], Halka Lhotská[1], Karla Svobodova[1], Lucie Hodanova[1], Libuse Lizcova[1], Lenka Pavlistova[1], Karolína Janečková[1], Slávka Sotáková[1], Lubomír Minařík[1, 2], Tomáš Stopka[3, 2], Anna Jonášová[3]

[1)]Centrum nádorové cytogenomiky, ÚLBLD, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze, Praha 2, Česko

[2)]Biocev, 1. LF UK v Praze, Praha 2, Česko

[3)]I. interní klinika - klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze, Praha 2, Česko

Background and aims: The splicing factor gene mutations (e.g., *SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2*) are found in ~60% MDS patients and lead to the accumulation of R-loops and associated DNA damage resulting in activation of the ATR pathway in affected cells. The most commonly mutated gene is *SF3B1*. We assessed *the frequency and* prognostic value of *SF3B1 mutations as well as its association with karyotype and mutations of other gene*s.

Methods: Bone marrow cells of 243 MDS patients [40% normal karyotype, 21% isolated del(5q), 30% complex karyotype] were investigated using the combination of cytogenomic methods (G-banding, I-FISH, mFISH/mBAND, aCGH/SNP) and next-generation sequencing (NGS) with Archer Myeloid VariantPlex gene panel (Invitae) covering 75 genes associated with myeloid malignancies.

Results: *SF3B1* mutations were detected in 49/243 cases (20%). Based on cytogenomic findings, patients with *SF3B1* mutations were divided into four groups ($SF3B1^{\alpha}$, $SF3B1^{\beta}$, $SF3B1^{del5q}$ and $SF3B1^{complex}$). The $SF3B1^{\alpha}$ category had the most favorable IPSS-M prognostic score, while $SF3B1^{complex}$ had the worst. In this study, the *SF3B1* mutations were often associated with *ASXL1, DNMT3A, RUNX1, STAG2* and *TET2* mutations.

Conclusions: Identification of splicing factor gene mutations is an important diagnostic tool for stratification of MDS patients. According to IPSS-M, *SF3B1* mutations generally have more favorable prognostic score compared to other splicing genes (*SRSF2* or *U2AF1).* However, the prognostic significance of individual variants may differ. NGS contributes to more accurate diagnosis and may lead to the development of new treatments that can benefit MDS patients harboring these mutations.

Supported by MH CZ-DRO 006416.5

P31

Molecular Mechanisms Underlying Abnormal Activation of T Cells in Idiopathic Aplastic Anemia and Hypoplastic Myelodysplastic Neoplasms

Zuzana Lenertová[1, 2], Monika Kaisrlíková[1], David Kundrát[1], Hana Votavová[1], Jitka Veselá[1], Iva Trsová[1, 3], Šárka Ransdorfová[1], Iuri Marinov[1], Tomáš Procházka[4], Daniel Lysák[4], Anna Jonášová[5], Jaroslav Čermák[1], Monika Beličková[1, 6]

[1]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko*
[2]*1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*
[3]*Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*
[4]*Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko*
[5]*1. Interní klinika, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česko*
[6]*Ústav klinické a experimentální hematologie, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*

Idiopathic aplastic anemia (AA) and hypoplastic myelodysplastic neoplasms (MDS-h)are severe hematopoietic disorders characterized by pancytopenia and hypoplasticbone marrow. There is compelling evidence that these distinct clinical entities share a common pathophysiology based on the damage of hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) by cytotoxic T cells. Expanded T cells overproduce proinflammatory cytokines, resulting in decreased proliferation and increased apoptosis of HSPCs. To uncover the molecular mechanisms underlying this abnormal immune response, we used RNA-Seq for the transcriptome analysis of T cells from patients with idiopathic AA and MDS-h.

CD3+ cells were isolated from peripheral blood of 15 patients with AA or MDS-h at diagnosis and 6 healthy blood donors. The RNA-Seq library was constructed by NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit and the data were analysed by R software 4.0.2. Functional annotation of differently expressed genes was performed using DAVID database and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA).

Principal component analysis-based clustering of RNA-Seq data defined the three major components for AA and MDS-h patients, and healthy individuals (Fig. 1A). As expected, the control samples formed a distinct group, meanwhile patient samples partially clustered together. The same results were obtained using unsupervised hierarchical clustering. The differential expression analysis (DEA) identified 256 significantly upregulated and 96 downregulated genes (|logFCI>1, FDR<0.05) in patients compared to controls. Notably, the DEA detected many long noncoding RNAs(lncRNAs) including upregulated lncRNAs associated with immunological disturbances (e.g. CDC42-IT1, and NEAT1), and oncogenesis (e.g. ACAP2-IT1, and FAM238A). Particularly, NEAT1 positively regulates differentiation of CD4+ T cells into Th17 cells through STAT3 protein. Autoreactive T cells may be further stimulated by increased expression of S100A8/A9 detected in the patient cells.

Gene Ontology (GO) analysis annotated the upregulated genes in AA/MDS-h to biological processes associated with oxygen transport, B cell receptor signaling pathway, innate immune response, positive regulation of inflammatory response, and apoptotic process, etc. (adjusted p<0.05) (Fig. 1B). The downregulated genes were significantly enriched in processes related to adaptive immune response, cell surface receptor signaling pathway, mitochondrial ATP synthesis coupled proton transport,etc. (adjusted p<0.05) (Fig.1B). B cell receptor signaling pathway was enriched by upregulated genes such as BANK1, MEF2C, and SYK whose deregulation is associated with autoimmune disorders. Herein, the activation of apoptosis is likely driven via AP-1 positive modulators that showed increased expressions in the patients. These modulators are essential for T cell activation and regulatory T cell differentiation.

Pathway enrichment analysis determined the following signaling pathways (adjusted p<0.05): B cell receptor signaling pathway, osteoclast

differentiation, oxidative phosphorylation, chemical carcinogenesis - reactive oxygen species, and cytokine-cytokine receptor interaction.

The GSEA using the Hallmark gene sets showed that DNA Repair and Oxidative Phosphorylation were significantly negatively correlated with patient phenotype (Fig.1C). Both GSEA and pathway analysis revealed that oxidative phosphorylation was supressed in patient-derived T cells. This is consistent with previous metabolic findings demonstrating that a transition from oxidative phosphorylation to glycolysis is a sign of T cell activation and it is critical for support of rapid cell growth.

In conclusion, our study suggests the possible mechanisms of aberrant T cellular-immunity in idiopathic AA and MDS-h. Consistent with abnormal biological features of T cells, a large number of deregulated genes in the patients was involved in immune and inflammatory responses. Furthermore, our analyses revealed novel pathways, such as oxidative phosphorylation, as well as candidates (TLR2, and CDC42-IT1) for functional studies. The deregulation of multiple lncRNAs in the patients indicates their implication in the molecular pathogenesis and thus their roles in bone marrow failure need to be explored.

P32

THE KEAP1-NRF2 REDOX PATHWAY IS OF CENTRAL IMPORTANCE DURING 5-AZACYTIDINE THERAPY AND THE DEVELOPMENT OF RESISTANCE VIA A SPECIFIC SET OF PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATIONS

Kristýna Pimková, L'ubomír Minařík, Juraj Kokavec, Tomáš Stopka
1. LF BIOCEV, Vestec, Česko

Background

Hypomethylation therapy with 5-azacytidine (AZA) represents the treatment of choice for patients with high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) with dysplasia unsuitable for transplantation and also represents consolidation in AML with oral AZA. AZA inhibits tumor cell proliferation and induces cell death through inhibition of DNA methylation. While AZA often leads to a hematologic response under well-tolerated therapy, the main concern is the emergence of resistance leading to loss of response. In this work, we reveal the relationship between AZA resistance and cellular oxidation/reduction (redox) homeostasis. We previously noted that AZA regulates cell death/survival pathways through modulation of redox homeostasis and oxidative modification of proteins and activates key factors of the redox signaling pathway involving Kelch like associated protein 1 (KEAP1) and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2).

Aims

Our aim was to identify the AZA-specific oxidized protein cysteines that would be related to AZA resistance and to investigate how specifically the KEAP1-NRF2 pathway is involved in this process.

Methods

To identify AZA-associated key oxidative modifications of protein cysteine residues we used a mass spectrometry-based quantitative proteomic approach and corroborated these data with functional and transcriptomic analyses. The study was performed on MDS/AML clones of the OCI-M2 cell line that were prepared using AZA selection (AZA-R). Total cellular redox state and glutathione (GSH) levels were measured by flow cytometry.

Results

AZA resistance is marked by a significantly higher oxidation state and higher GSH compared to the parental state. Thus, AZA resistant cells are less sensitive to oxidizing agents such as diamide. While in parental cells AZA has the ability to rapidly increase the oxidative state of the cells, this does not occur in AZA-R. Upon GSH depletion, we achieve a significant increase in sensitivity to AZA. We next performed a proteomic analysis to identify specific protein targets of AZA mediated oxidation and found a redox change of proteins involved in biological processes such as metabolism and cell survival/death

pathways. Among proteins with the significantly altered redox state was the Sequestosome-1 (SQSTM1)-KEAP1-NRF2 antioxidant pathway. NRF2 is a transcription factor that responds to redox stress by inducing transcription of antioxidant enzymes. However, in contrast to the parental cells AZA does not stimulate the NRF2 downstream target program in AZA-R cells. Therefore, we inhibited KEAP1, which acts as a ubiquitin ligase for NRF2, and this treatment led to a change in the redox balance in AZA-R cells and restoration of sensitivity to AZA. To validate the identified mechanism under in vivo conditions, we transplanted AZA-R cells into immunodeficient CDX mice and used different KEAP1 inhibitors to demonstrate prolonged event-free survival and overall survival of MDS/AML mice after AZA treatment. Next, we studied the KEAP1-NRF2 pathway and, in particular, the redox modifications identified in model systems in myeloblasts from MDS/AML patients. Despite heterogeneous results, we found encouraging agreements with in vitro systems that are subject to validation.

Conclusions

We revealed that the mechanism of AZA resistance involves redox reset and modulation of the KEAP1-NRF2 cellular antioxidant response pathway. Complete sensitization of AZA-resistant cells represents a previously unconsidered and tempting way to enhance the efficacy of AZA therapy. This opens the way for further studies to modulate the KEAP1-NRF2 pathway to block AZA resistance in patients.

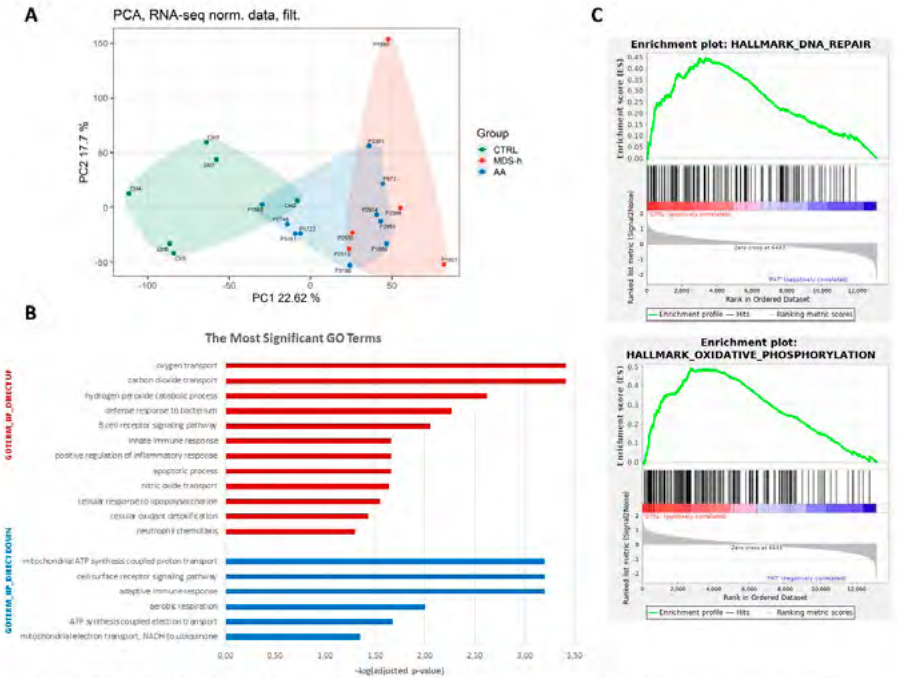


Figure 1: A) Principal component analysis of AA, MDS-h, and control RNA-Seq data. B) Gene Ontology (GO) functional analysis of significantly upregulated (red) and downregulated (blue) genes in T cells from patients with AA and MDS-h. C) GSEA plots for HALLMARK gene sets: DNA Repair and Oxidative Phosphorylation (controls vs. patients).

P33

DIFFERENT MUTATIONS IN SF3B1 GENE HAVE SPECIFIC TRANSCRIPTOMIC CHARACTERISICS IN MYELODYSPLASTIC NEOPLASMS

Iva Trsová[1, 2], Andrea Hruštincová[1], Monika Beličková[1], Monika Kaisrlíková[1], Zuzana Lenertová[1], David Kundrát[1], Zdeněk Krejčík[1], Jitka Veselá[1], Jaroslav Čermák[1], Anna Jonasova[3], Michaela Dostálová Merkerová[1]

[1]*Genomika, UHKT, Praha, Česko*

[2]*Přf UK, Praha, Česko*

[3]*1. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha, Česko*

Myelodysplastic neoplasms (MDS) are hematopoietic stem cell (HSC) disorders characterized by ineffective hematopoiesis, peripheral cytopenia, and increased tendency to leukemic transformation. Somatic mutations in spliceosome machinery occur in approx. 50 % of MDS patients. Among these, up to 30 % of MDS patients carry a mutation in SF3B1. According to the 2022 classification system, MDS-SF3B1 is now considered as separate MDS subtype. Mutated SF3B1 perturbs mitochondrial function, resulting in apoptosis and ineffective erythropoiesis. The most common mutation of SF3B1, K700E, accounts for 50 % of the variants, with additional codons (such as 666 and 662) acting as hotspot sites. Different mutations seem to be associated with distinct clinicopathological features. However, the prognostic implication of different SF3B1 mutations in MDS remains controversial and needs further clarification. This study investigated differences in clinical and molecular features of MDS-SF3B1 with different types of SF3B1 mutations.

To investigate a direct impact of different point mutations in SF3B1, the study was based on four isogenic NALM6 cell lines, the wildtype (wt) and three cell lines, each with different SF3B1 mutation (CRISPR/Cas9-edited K700E, K666N, and H662Q). To understand phenotypic manifestations of the mutations in the disease, we also analyzed clinical and transcriptional characteristics of 146 lower-risk MDS patients. Using RNA-seq in the cell lines and CD34+ BM patient cells (17 patients with no mutation, 11 patients with K700E SF3B1 mutation, 5 patients with K666N/E SF3B1 mutation), we investigated effects of different SF3B1 mutations on RNA splicing events and gene expression levels.

Initially, outcome analysis confirmed the previously described observation that patients with a SF3B1 mutation have favorable outcomes compared to those with other splicing factor mutations. Further, the analysis showed that specific mutations in SF3B1 tend to lead to different prognoses; patients with K700E had longer survival compared to those with other SF3B1 mutations (mean progression-free survival was 64.8 vs. 29.1 months).

Analysis of RNA splicing in NALM6 showed that K666N and H662Q mutations share similar characteristics whereas K700E mutation is more similar to wt-cells. Most significant changes were found in retained introns (RI); increased RI inclusion levels were detected in K666N/H662Q cells compared to K700E/wt cells. In patients, RI events were also strongly increased in K666N/E compared to K700E samples (Fig. 1). A significant overlap was identified between cell line and patient data; out of 173 genes with higher RI inclusion level in K666N-NALM6 cells, 77 genes had higher RI inclusion also in patients. Interestingly, 12 out of these 77 genes were related to mitochondrial functions (e.g., CREBZF, DDX1, MRPL23, MUTYH, and RAF1).

RNA-seq data further showed significant alternations in gene expression levels in the four isogenic cell lines and also in patient samples with different mutations. Surprisingly, a more pronounced difference was detected in gene expression between patients with different SF3B1 mutations than between patients with no mutation and with any SF3B1 mutation (irrespective of its type), suggesting that specific SF3B1 mutations result in different phenotypes. Pathway analyses showed that deregulated genes in samples with K700E vs. other hotspot mutations were significantly enriched in electron transport, cell cycle, proliferation, quiescence, and HSC differentiation. Importantly, expression of multiple mitochondria-related genes was altered

between K700E and K666N/H662Q NALM6 cells (334 genes, FDR < 0.01; Fig. 2), indicating different metabolic characteristics of the cells with non-K700E mutations. For example, several subunits of mitochondrial respiratory complexes I and IV were upregulated in K700E cells, pointing to differences in energetic metabolism.

Altogether, our data support the hypothesis that only K700E mutation of SF3B1 may have a positive prognostic value and that other SF3B1 mutations may influence cells differently, specifically affecting their mitochondrial functions. Based on our results, we conclude that prognostic implication of different SF3B1 mutations in MDS will need additional refinements in future.

Supported by AZV CR (NU20-03-00412), GA CR (20-19162S), and MH CZ-DRO (00023736).

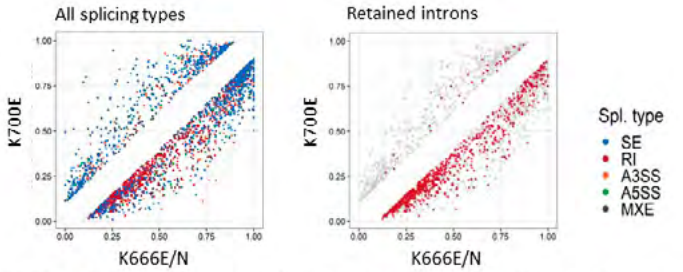


Figure 1. Comparison of mean inclusion levels of differently included splicing events between patients with K700E and K666E/N. SE – skipped exons, RI – retained introns, A5SS/A3SS – alternative 5´/3´ splice sites, MXE – mutually exclusive exons.

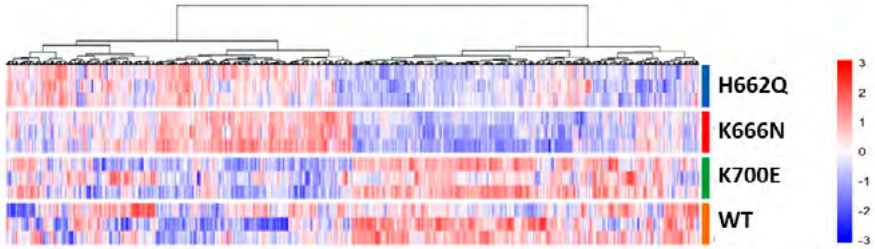


Figure 2. Heatmap of expression changes of all mitochondria-related genes in four isogenic NALM6 cell lines. Red – upregulation, blue – downregulation.

P34

Accelerated Progression in Lower-Risk Myelodysplastic Neoplasms: Attenuated Cell Cycle, DNA Damage Response, and Augmented Oncogenic Transcriptome Signatures

Monika Kaisrlíková[1)], Zuzana Lenertová[1, 2)], Pavla Kořalková[3, 4)], Iva Trsová[1, 5)], David Kundrát[1)], Michaela Dostálová Merkerová[1)], Hana Votavová[1)], Zdeněk Krejčík[1)], Anna Jonášová[6)], Jaroslav Čermák[1)], Vladimír Divoký[3, 4)], Monika Beličková[1, 7)]

[1)]Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko
[2)]First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko
[3)]Department of Biology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Česko
[4)]Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Česko
[5)]Faculty of Science, Charles University, Prague, Česko
[6)]First Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Česko
[7)]Institute of Clinical and Experimental Hematology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Česko

Patients with myelodysplastic neoplasms (MDS) face the risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML). Although prognostic scoring systems exist for risk stratification and treatment decisions in MDS patients (Garcia-Manero G. Am J Hematol. 2023;98(8):1307-1325), disease management remains challenging due to the heterogeneity of clinical courses and long-term outcomes. The natural history of patients with lower-risk MDS (LR-MDS) is very heterogeneous and some LR-MDS patients experience rapid progression despite a generally favorable prognosis.

The aim of our study was to uncover the molecular mechanisms underlying accelerated progression in hematopoietic stem/progenitor cells of patients with LR-MDS regardless of driver mutations. We focused on the transcriptome of bone marrow (BM) CD34⁺ cells from diagnostic samples using RNA-seq and used various bioinformatic pipelines to examine differentially expressed protein-coding genes and lncRNAs as well as differential alternative splicing events.

RNA-seq dataset of CD34⁺ ribodepleted RNA samples from 53 LR-MDS patients without accelerated progression (stMDS) and 8 who progressed within 20 months (prMDS) showed 845 differentially expressed genes (|logFC|>1, FDR<0.01) between these groups. CD34⁺ cells of prMDS exhibited a transcriptional pattern of quiescent-like cell state with overall decreased metabolism signatures and significantly reduced lineage differentiation compared to stMDS CD34⁺ cells. Gene set enrichment analysis (GSEA) showed that cell cycle- and cell cycle checkpoint- associated genes and activation of ATR in response to replication stress were all significantly under-represented in prMDS CD34⁺ BM (Fig. 1A). Cellular pathways from GO Biological Processes associated with cellular responses to stress and DNA damage responses (DDR) were downregulated in prMDS compared to stMDS. The only GO terms that were significantly upregulated in prMDS were processes related to cell-matrix adhesion or cell-cell adhesion. Indeed, a key transcription factor controlling changes in cell–cell adhesion, *ZEB1*, was significantly overexpressed in prMDS BM CD34⁺ cells, whereas E-cadherin expression (*CDH1*) was decreased; the expression levels of *CDH1* and *ZEB1* showed a significant moderate negative correlation (Fig. 1B).

Additionally, prMDS samples exhibited high levels of aberrant splicing and global lncRNA expression. Analysis of aberrant transcripts and deregulated lncRNAs and their targets suggested that these mechanisms potentially contribute to the attenuation of DDR pathways in prMDS. Given that the downregulation of DDR gene expression was the major feature distinguishing the prMDS CD34⁺ cell transcriptome from the stMDS CD34⁺ cell transcriptome in our cohort, we selected - from transcriptional profile of the top 50 downregulated genes in GSEA - a prognostic DDR-associated gene signature consisting of 19 genes. Using regularized Cox regression analysis of the expression

profile of 19 DDR-associated genes, the probability of a progression-free disease was calculated in our cohort. High DDR gene expressors had a significantly higher probability of progression-free disease ($p < 0.001$) compared to low DDR gene expressors (Fig. 2A).

Among the top 50 upregulated genes in the prMDS vs. stMDS samples, ranked by GSEA, overexpression of previously identified markers of leukemic progression and/or poor MDS/AML survival (*SPNS2, MN1, DOCK1,* and others) was demonstrated. Interestingly, overexpression of *NEK3*, a gene not previously associated with MDS/AML progression, showed predictive power for accelerated progression in LR-MDS with the best significance of curve separation among the genes tested (Fig. 2B). Furthermore, *NEK3* expression was an independent prognostic factor ($p<0.001$) for progression-free disease in a multivariate analysis of important clinical and genetic factors. To conclude, our data suggest that DDR gene expression signature and *NEK3* expression appears to be a significant predictor of LR-MDS progression and may be applicable at the time of diagnosis for the prognostic stratification of patients with LR-MDS, regardless of their mutational status.

Supported by AZV (NU21-03-00565) and (NU23-03-00401); MH CZ-DRO (UHKT, 00023736); Program EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102, and UP Young Researcher Grant Competition, ID Project JG_2023_016.

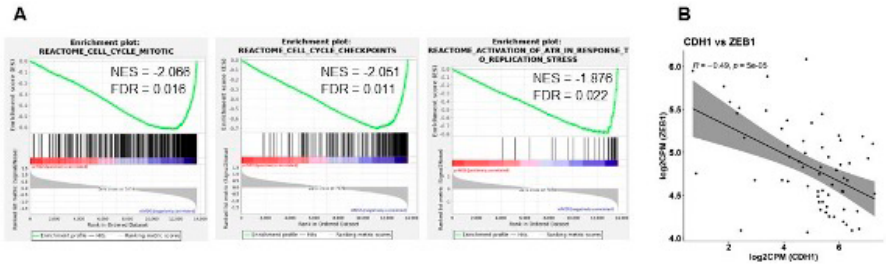


Figure 1. A) GSEA of cell cycle, cell cycle checkpoints, and activation of ATR in response to replication stress gene sets. B) Correlation curve depicting significant moderate negative correlation of *CDH1* and *ZEB1* expression levels. Each dot represents a single patient within our cohort.

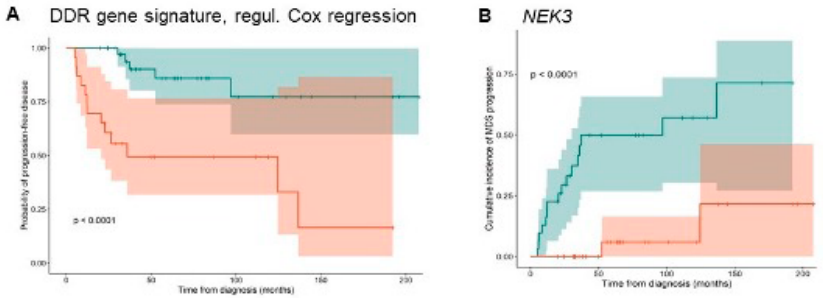


Figure 2. A) Probability of a progression-free disease with mortality prior to MDS progression as a competing risk based on DDR gene expression signature. B) Cumulative incidence of LR-MDS progression with death as a competing risk according to the *NEK3* expression. Orange indicates expression below median (n=30), green indicates expression above median (n=31).

P35

The role of clonal hematopoiesis variants in the development of myeloid neoplasms post cytotoxic therapy – case series

Michaela Bohúnová[1)], Andrea Marečková[1)], Lenka Bryjová[1)], Ivana Ježíšková[1)], Adam Folta[1)], Šárka Pavlová[1, 2)], Ivona Blaháková[1, 2)], Robert Helma[1, 2)], Jakub Hynšt[2)], Markéta Bednaříková[3)], Barbora Weinbergerová[3)], Libor Červinek[3)], Michael Doubek[2, 3)], Šárka Pospíšilová[1, 2)], Jana Kotašková[1, 2)]

[1)]Center of Molecular Biology and Genetics, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

[2)]Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Česko

[3)]Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Česko

Background: Myeloid neoplasms post cytotoxic therapy (MN-pCT) comprise MDS, MDS/MPN and AML arising after the exposure to cytotoxic therapy (CT), usually for other malignant disease. The incidence of this condition with very poor prognosis and short overall survival is rising, thus a question about early identification of patients at increased risk of developing MN-pCT has emerged. Originally, it was thought that CT damages DNA and causes changes resulting in MN-pCT, but currently this does not seem like the major pathway leading to it. Recent studies show that CT might promote selection and expansion of clonal populations already present at the time of treatment, which, in cooperation with other genomic changes, may give rise to MN-pCT later. The presence of clonal populations in peripheral blood (PB) or bone marrow (BM) in the absence of hematological disease is known as clonal hematopoiesis (CH). In the future, its screening prior to administration of CT might help to identify patients at risk of developing MN-pCT and modify their treatment accordingly.

Aims: We retrospectively analyzed gene variants in the samples of patients with confirmed MN-pCT, both in material sampled prior to administration of CT and in MN-pCT phase to define further the role of CH variants in the development of MN-pCT.

Methods: Gene variants were analyzed by NGS gene panel Archer VariantPlex® Core Myeloid Kit (ArcherDX, 37 genes) in the samples of 3 patients with morphologically confirmed MN-pCT, specifically in 3 BM samples from MN-pCT phase and 3 paired PB samples taken before administration of CT.

Results: Two female patients with tMDS and one male patient with tAML included in this work were originally diagnosed with breast cancer + peritoneal carcinoma (patient 1), breast cancer (patient 2) and non-Hodgkin lymphoma (patient 3), respectively. Time from CT administration to MN-pCT diagnosis was 29, 98 and 10 months, respectively. Patient 1 died of MN-pCT, patients 2 and 3 are still alive. In the PB samples collected prior to CT administration we identified variants in genes *TP53* (patient 1, variant allele frequency (VAF) 0,21 %), *ASXL1*, *BRAF* (patient 2, VAF 19 %), and *DNMT3A*, *IDH2*, *NRAS* (patient 3, VAF 2-4 %). Majority of these variants expanded in MN-pCT phase (patient 1 – *TP53* variant 48 % VAF, patient 2 – *ASXL1* variant 34 % VAF, patient 3 – all variants 47-95 % VAF) with the simultaneous accumulation of new aberrations (patient 2 - *U2AF1* variant 30 % VAF).

Summary - Conclusion: CH variants play an important role in the development of MN-pCT, as CT promotes selection and transformation of preexisting clonal populations in BM. We showed on confirmed MN-pCT cases that CH variants are present already before CT administration and, because of their domination at MN-pCT phase, they seem to significantly contribute to the complex process of MN-pCT development. Our findings might pave the way for screening of CH variants in patients with primary cancer to navigate treatment decisions.

Supported by MEYS-CZ_MUNI/A/1558/2023, RVO_65269705, AZV_NU23-03-00401.

References:

Chua et al, *Best Pract Res Clin Haematol* 2019; 32:3
Khoury et al, *Leukemia* 2022; 36:1703
Voso et al, *Blood* 2021; 138:749

P36

SINGLE-CENTER EXPERIENCE WITH LUSPATERCEPT THERAPY IN LOW-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME (LR-MDS) PATIENTS WITH TRANSFUSION DEPENDENCE REFRACTORY TO ERYTHROPOIETIN THERAPY

Anna Jonasova[1)], Lubomir Minarik[1, 2)], Tomas Stopka[1, 2)], Helena Poláčková[1)], Slávka Sotáková[1)], Zuzana Zemanová[3)]
[1)]klinika hematologie, I. interní klinika VFN a I. LF UK, Praha, Praha 2, Česko
[2)]BIOCEV, BIOCEV I. lékařská fakulta UK, Prague, Česko
[3)]Oddělení nádorové cytogenetiky, VFN a 1. LF UK, Prague, Česko

Background. Luspatercept represents further improvement of anemia therapy in LR-MDS. Luspatercept showed high activity in the phase 3 trial (MEDALIST) with transfusion independence (TI) in about 40 % of patients.

Methods: From 1/2021 to 12/2022, 34 patients (median age 77, M/F 20/14, WHO 2016: MDS-RS-MLD 24, RARS-T 7, CMML-0 2, 5q- + RS 1, IPSS-R: very low + low 25, intermediate 9, IPSS-M (29 pts): very low + low16, moderate low 8, moderate high1, high + very high 4) were treated with luspatercept. Median follow-up was 9,2 months (range 1-42). Median of cycles was 10 (2-27). Transfusion dependency (TD) before luspatercept ranged from 2 transfusion units/8 to 12/8 weeks. SF3B1 mutation was positive in 29 patients.

Results: Response was evaluated in 33 patients shows: 17 (51 %) reached TI (>12weekes), 6 (18 %) had reduction in transfusion need (HI, IWG criteria 2006). There were differences in response according to transfusion burden. Significant more responders belonged to lower IPSS-R, IPSS-M categories. In 17 patients, we added ESA (± prednisone), with improvement of response in 12 (37%) cases with 9TI. Patients with lower initial baseline EPO level were better responders. Four patients died (2-disease progression, 2 for comorbidity). There were no adverse effects >grade II.

Conclusion: We observed better responses in patients bearing single mutation in SF3B1, in lower IPSS-R and IPSS-M risk categories, patients with lower TD and lower initial baseline EPO levels. The higher response rate is influenced by the combination with ESA and rapid dose escalation.

Supported by:UNCE/MED/016, DRO-64-165

P37

SALVAGE VENETOCLAX COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH AML TRANSFORMATION AFTER AZACITIDINE THERAPY FAILURE FOR HIGH-RISK MDS – SINGLE-CENTER EXPERIENCE.

Ľubomír Minařík[1, 2)], Tomáš Stopka[1, 2)], Zuzana Zemanová[3)]
[1)]I. Interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha, Česko
[2)]BIOCEV, Vestec, Česko
[3)]Centrum nádorové cytogenomiky, ÚLBLD, VFN, Praha, Česko

Background And Aims

Venetoclax in combination with azacitidine (VEN+AZA) showed efficacy and prolonged overall survival (OS) in patients with newly diagnosed de novo acute myeloid leukemia (AML) ineligible for intensive treatment. The prognosis of patients with high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) that are progressing on AZA therapy into secondary AML remains dismal.

Methods

Our cohort consists of 19 patients (men, N=10; women, N=9) diagnosed with secondary AML after failure of AZA therapy at the time of initiation of salvage VEN+AZA combination. The median age was 73 years. The median number of AZA cycles administered before AML transformation was 8.5 with achieving ORR 37%. A panel of genes frequently mutated in myeloid neoplasia was used for mutation screening.

Results

VEN+AZA was administered in the 5-2-2 regimen in standard dosage of AZA. The mean total dose of VEN was 2200 mg per cycle, which is lower compared to the standard dose for de novo AML patients due to myelotoxicity. In the group of patients with AML transformation, we observed an ORR of 68% (CR=37%, CRi=16%, PR=16%) with a median OS 14.7 months. In the comparison with the group of patients with de novo AML (N=13), we observed an ORR of 70% (CR=38%, PR=32%) with a median OS 11.9 months. In the comparison with the historic cohort of patients with AML transformation on AZA led VEN+AZA salvage combination to prolonged OS (p<0.001).

Conclusions

VEN+AZA is an effective therapy for patients with transformed AML on established AZA therapy. The failure of VEN+AZA remains unclear and requires further study.

P38

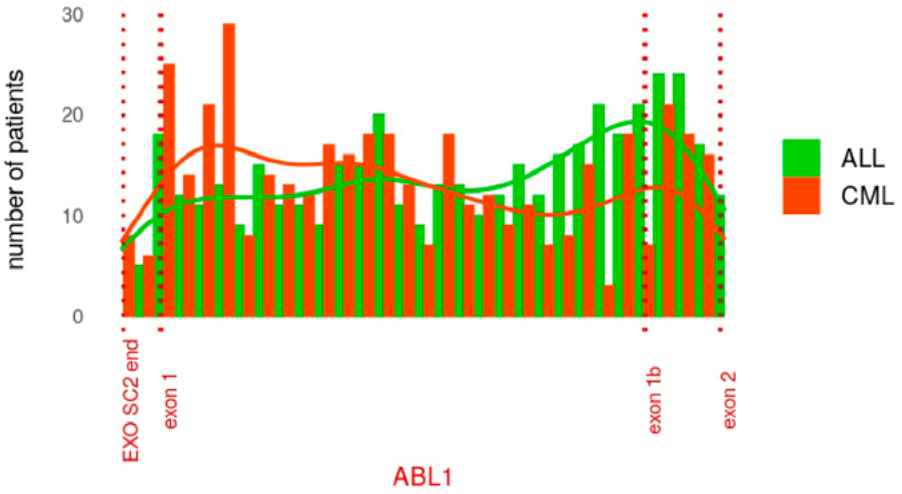
Distinct Pattern of ABL1 Genomic Breakpoints in Chronic Myeloid Leukemia and BCR::ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of 884 Patients with minor and Major BCR::ABL1 Fusion

Jan Zuna[1, 2)], Lenka Hovorkova[1, 2)], Lucie Winkowska[1, 2)], Justina Krotka[1, 2)], Manuela Krumbholz[3)], Claus Meyer[4)], Rosemary Sutton[5)], Michelle Henderson[5)], Emmanuelle Clappier[6)], Sabina Chiaretti[7)], Lucie Sramkova[2)], Jan Stary[2)], Adela Benesova[8)], Katerina Machova Polakova[8)], Rolf Marschalek[4)], Markus Metzler[3)], Giovanni Cazzaniga[9)], Gunnar Cario[10)], Jan Trka[1, 2)], Marketa Zaliova[1, 2)]

[1)]CLIP, Prague, Česko
[2)]Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University/University Hospital Motol, Prague, Česko
[3)]Pediatric Oncology and Hematology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital, Erlangen, Německo
[4)]Institute of Pharmaceutical Biology/Diagnostic Center of Acute Leukemia, Goethe- University, Frankfurt, Německo
[5)]Children's Cancer Institute, Randwick, Austrálie
[6)]Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris, Francie
[7)]Division of Hematology, Department of Translational and Precision Medicine,, Sapienza University of Rome, Rome, Itálie
[8)]Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Česko
[9)]Clinica Pediatrica, Univ. Milano Bicocca Ospedale San Gerardo, Monza, Itálie
[10)]Department of Pediatrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Německo

The BCR::ABL1 fusion gene is a hallmark of chronic myeloid leukemia (CML) but is also found in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). There are two main breakpoint clusters in BCR – "minor" (between exons 1-2, resulting in p190 fusion protein, prevalent in ALL and scarce in CML) and "Major" (between exons 13-15, resulting in p210 protein). On the ABL1 side, the breakpoints are mostly localized between exons 1-3. Due to large intronic areas where the breakpoints occur, only a few

papers have been published focusing on the structure of BCR::ABL1 fusions. Moreover, with a single exception, these studies included only the Major-BCR::ABL1 patients. Here, we focused on the analysis of BCR::ABL1 breakpoints involving CML and ALL, children and adults, and Major and minor forms of fusion. To our knowledge, we present data on the largest cohort of patients with BCR::ABL1 fusion identified at the DNA level described to date. Genomic breakpoints were found in 884 patients with BCR::ABL1+ ALL (n=463) and CML (n=421) by multiplex long distance PCR/Sanger sequencing or by NGS Custom Target Enrichment. The RSS database, MEME software and RepeatMasker were used to search RSS, specific motifs known for mediation of DNA breaks (59 motifs) and interspersed and other types of repeats within particular DNA areas. The uniformity test performed on breakpoint distribution within the minor (n=356) and Major (n=528) BCR areas revealed a non-random pattern (p=2.34e-21 and p=2.56e-10, respectively) with breakpoints accumulated in the second halves of the intron 1 (minor BCR) and intron 13 (Major BCR). Within the ABL1 area, breakpoint sites were distributed more randomly (p=9.28e-03); however, the breakpoint distribution within the ABL1 differed significantly between patients with CML and ALL (p=7.43e-05; see Figure) with higher accumulation of breakpoints near the 5' end of the ABL1 intron 1 in CML and near the 3' end of the intron 1 in ALL. The difference was not driven by the type of fusion (minor vs. Major BCR) as it was still visible even if only Major BCR::ABL1+ patients were analyzed (414 CML and 108 ALL; p=2.28e-03). Comparison between various groups of patients (females vs. males; adults vs. children; various age groups; minor vs. Major BCR fusion [in ALL patients]), did not reveal a significantly distinct breakpoint distribution in any BCR or ABL1 area. Analysis of genomic breakpoints showed that fusions are mostly formed in loci with short homologies (49%; 1–71bp, median=2bp), by blunt end junctions (36%) or by a junction with insertion of random nucleotides (13%; 1–42bp, median=3bp) strongly suggesting NHEJ mechanism of double-strand break repair in vast majority of cases. In 313 patients we compared BCR::ABL1 and the reciprocal ABL1::BCR fusion. Vast majority of the BCR::ABL1 and ABL1::BCR breakpoints (81% and 79% on BCR and ABL1 area, respectively) were located within ±100bp window, showing almost precise reciprocal translocation, with negligible losses/gains of DNA resulting from the fusion. Analysis of the association of breakpoints with DNA motifs and chromatin structure did not reveal any significant association with the localization of breakpoints. In conclusion, we show different breakpoint distribution in ABL1 between CML and BCR::ABL1+ ALL. The double-strand breaks are repaired by NHEJ; however, we have not found any DNA or epigenetic motif, which might be responsible for the breakpoints. Our data suggest that the differences in breakpoint distribution are due to different chromatin accessibility and/or different relative positions of the BCR and ABL1 genes throughout the cell development, reflecting the origin of CML in earlier stages of hematopoiesis compared to ALL.



P39

L-ASPARAGINASE BY-PRODUCT GLUTAMATE IMPEDES THE EFFECT OF CHEMOTHERAPY BY AUGMENTING GLUTATHIONE BIOSYNTHESIS

Kateřina Hložková[1)], Maryna Vasylkivska[1)], Matúš Kolárik[1)], Natividad Alquézar-Artieda[1)], Martina Zwyrtková[1)], Eliška Potůčková[1)], Markéta Žaliová[1)], Jan Trka[1)], Daniel Tennant[2)], Júlia Starková[1)]
[1)]CLIP-Childhood Leukaemia Investigation Prague, 2. LF UK, Praha 5, Česko
[2)]Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham, Spojené království

The treatment management of ALL has encountered its limits, with no substantial advancements in recent years. Moreover, patients show resistance to standard treatment without a recognisable cause. L-asparaginase (ASNase) is one of the crucial components of acute lymphoblastic leukemia (ALL) therapy. ASNase transforms asparagine (Asn) and glutamine (Gln) to aspartate (Asp) and glutamate (Glu), respectively. High Asp and Glu extracellular concentrations are considered to be a by-product of ASNase treatment without any known consequences. However, our results show that even though TCA cycle is diminished after ASNase treatment, leukemic cells are able to maintain intracellular Asp and Glu levels. We evaluated the role of Asp and Glu in the resistance mechanism of leukemic cells to ASNase.

Using stable isotope tracing with U^{13}C-Asp and U^{13}C-Glu we discovered that leukemia cell lines were able to import Asp and Glu from the culture media. Noteworthy, leukemia cell lines and also primary leukemia cells expressed the genes coding for Asp/Glu transporters. Moreover, primary leukemia cells were able to import Glu from the media.

Next, we discovered that high Glu doses, but not high Asp doses, helped leukemia cells to survive in Asn-/Gln-depleted conditions. Furthermore, in high Glu conditions, using flow cytometry, we detected elevated intracellular ROS compared to Asn-/Gln-depleted media. Since GSH is the main antioxidant molecule in the cells and Glu is one of its three amino acids, we pursued the idea that cells under Asn-/Gln-depleted conditions used Glu to synthesize GSH and by that overcome the nutrient stress. Indeed, we discovered that leukemia cells used imported Glu to biosynthesize GSH. Together with the fact that imported Glu also fueled TCA cycle, GSH biosynthesis probably partially rescued the cells from oxidative stress caused by respiration. Treatment with BSO, GSH synthesis inhibitor, elevated intracellular ROS levels in high Glu conditions compared to media without Glu, indicated that *de novo* GSH biosynthesis will be crucial for the survival of cells in specific conditions.

Overall, this is the first study describing the transport of Glu into leukemic cells, their survival advantage after ASNase treatment and, hence, a novel mechanism of leukemia cell resistance to ASNase.

Supported by NU20J-03-00032, NU22-07-00087 and Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5102.

P40

ULTIMATE CLARIFICATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ASPARAGINE SYNTHETASE ACTIVITY AND SENSITIVITY OF LEUKEMIA TO L-ASPARAGINASE

Kateřina Hložková[1)], Ivana Heřmanová[1)], Maryna Vasylkivska[1)], Lucie Šafrhansová[1)], Natividad Alquézar-Artieda[1)], Karolína Janoušková[1)], Jan Trka[1)], Daniel Tennant[2)], Júlia Starková[1)]
[1)]CLIP-Childhood Leukaemia Investigation Prague, 2. LF UK, Praha 5, Česko
[2)]Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham, Spojené království

Backround: L-asparaginase (ASNase) is one of the crucial drugs used in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). ASNase administration *in vivo* depletes circulating Asn. Leukemia cells are sensitive to ASNase because they have lower asparagine synthetase (ASNS) level

compared to healthy cells. However, correlations of ASNS gene expression or enzyme production with sensitivity of leukemia to ASNase are inconsistent.

Aims: The main aim is to evaluate the role of ASNS enzymatic activity in predicting sensitivity of ALL cells to ASNase (Asn-depletion) and finally clarify this association.

Methods: We employed stable isotope tracing to study the activity of ASNS. Sensitivity of cells to Asn-depletion and chloroquine (CQ) was measured using MTS assay. Protein levels were detected using western blot (WB).

Results: We measured the activity of ASNS together with ASNS protein levels in ALL cell lines. Six of them had ASNS detectable on WB (ASNS-plus). When Asn was limited in the media, ASNS-plus cells were able to synthesize Asn whereas ASNS-null cells were not.

Then, we measured the sensitivity of all studied cell lines to Asn-depletion. In B-ALL, all ASNS-plus cell lines were less sensitive to Asn-depletion compared to ASNS-*null* cell line. Interestingly, in T-ALL, ASNS-plus cell lines together with one ASNS-null cell line (ALL-SIL) were less sensitive to Asn-depletion compared to the second ASNS null cell line (DND-41). Since autophagy could provide Asn when it is limited in the media, we looked into autophagy activity. ALL-SIL cells were more sensitive to autophagy inhibitor CQ and also had higher autophagic flux compared to DND-41 cells. In accordance with that, we detected higher mTOR activity in DND-41 than in ALL-SIL cells.

Summary: Altogether, our study for the first time determined ASNS activity in leukemia cells under different nutrient availability. Importantly, ASNS activity correlates with ASNS protein levels in Asn-deplete conditions. In general, ASNS-plus cells are less sensitive to Asn-depletion than ASNS-null cells. However, the second mentioned could overcome ASNase treatment by high autophagy state and therefore bias the correlation between ASNS protein level and sensitivity to ASNase.

Supported by NU20J-03-00032 and NU22-07-00087.

P41

Alterace IKZF1 mají negativní vliv na dosažení časné molekulární odpovědi a celkové přežití u dospělých pacientů s BCP-ALL léčených podle protokolu GMALL 07/2003

Václava Polívková[1)], Štěpán Hrabovský[2)], Zuzana Vrzalová[2, c)], Jiří Štika[3, d)], Jan M. Horáček[4, e)], Pavla Pecherková[1, f)], Hana Halamová[2, g)], Jan Zuna[5, h)], Jan Trka[5, i)], Eva Froňková[5, j)], Markéta Žaliová[5, k)], Michael Doubek[2, l)], Kateřina Machová Poláková[1, m)], Cyril Šálek[1, n)]

[1)]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko
[2)]Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno, Brno, Česko
[3)]Lékařská genomika, Středoevropský technologický institut, Brno, Česko
[4)]IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko
[5)]CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha 5, Česko

Úvod a cíle

Alterace *IKZF1* jsou asociovány se špatnou prognózou u vysoce rizikových BCP-ALL (B-progenitorových ALL). Současný výskyt delecí *IKZF1* a minimálně jednoho dalšího genu (*CDKN2A/CDKN2B/PAX5 nebo* PAR1 region) při nepřítomnosti delece *ERG* byl definován jako genotyp *IKZF1*^{plus}.

V této práci jsme analyzovali 79 dospělých pacientů s BCP-ALL léčených podle protokolu GMALL 07/2003 (společně s imatinibem u Ph+ ALL). Cílem bylo určit prognostický význam přítomnosti alterací *IKZF1* na dosažení molekulární odpovědi v 11. týdnu (T11) a na celkové přežití.

Metody:

Metodou MLPA (kity P335, P202; Coffalyser software; MRC Holland) bylo analyzováno 38 Ph+ a 41 Ph-negativních (Ph-) pacientů. Podle nálezu byli pacienti

rozděleni do skupin: *IKZF1*^{plus}, *IKZF1*^{del}, MLPA pozitivní (MLPA^{pos} – alterace v genech *CDKN2A/CDKN2B/PAX5/RB1/ ETV6/BTG1/CRLF2*/PAR1 region vyjímaje *IKZF1*) a MLPA negativní (MLPA^{neg}). Molekulární odpověď byla hodnocena kvantifikací specifických IG/TCR přestaveb nebo *BCR::ABL1* transkriptu. Dosažení molekulární odpovědi (MR) v T11 bylo definováno jako MRN <10^{-4}.

Výsledky:
Genotyp *IKZF1*^{del} a *IKZF1*^{plus} byl přítomen častěji u Ph+ ALL (42%/34%) v porovnání s Ph- ALL (7%/7%). Genotyp MLPA^{pos} byl zachycen častěji u Ph- (29%) oproti Ph+ pacientům (11%).

Celkové přežití bylo signifikantně kratší u Ph+ pacientů s *IKZF1*^{plus} oproti ostatním skupinám (*P*=0,04). Pravděpodobnost dosažení MR v T11 byla signifikantně nižší u Ph+ pacientů s *IKZF1*^{plus} a *IKZF1*^{del} oproti MLPA^{pos} a MLPA^{neg}. Celkové přežití pacientů, kteří nedosáhli MR v T11 bylo nižší u *IKZF1*^{plus} a *IKZF1*^{del} oproti MLPA^{pos} a MLPA^{neg} (*P*=0,07 a *P*=0,08). I přes dosažení MR v T11 byla doba přežití nižší u pacientů s *IKZF1*^{del} a ještě nižší u *IKZF1*^{plus}.

Přes nízký počet Ph- ALL pacientů s *IKZF1*^{plus} (n=3) a *IKZF1*^{del} (n=3), bylo možno pozorovat horší léčebnou odpověď v těchto skupinách oproti MLPA^{pos} a MLPA^{neg} pacientům. Signifikantní rozdíl byl nalezen mezi pacienty *IKZF1*^{plus} a MLPA^{neg} (*P*=0,003). Pravděpodobnost dosažení MR v T11 byla nižší u pacientů s *IKZF1*^{plus} a MLPA^{pos} (*P*=0,003). Bez ohledu na alterace *IKZF1*, Ph- pacienti, kteří nedosáhli MR v T11, měli nižší celkové přežití.

Závěr:
IKZF1 alterace byly častější u Ph+ ALL. Jejich detekce koreluje s kratším celkovým přežitím Ph+ a Ph- ALL pacientů léčených podle protokolu GMALL 07/2003. Jedinci s *IKZ1F*^{plus} měli horší léčebnou odpověď. *IKZF1* alterace představují špatný prognostický faktor pro celkové přežití i přes dosažení MR v T11 u Ph+ pacientů. Analýza profilu *IKZF1* by měla být u BCP-ALL běžně prováděna z důvodu potřeby intenzivní terapie u rizikových pacientů.

Podpořeno grantem- AZV ČR NU22-03-00210.

P42

Therapy of adult patients with acute lymphoblastic leukemia based on pediatric-inspired protocols in the Czech Republic in 2007–2020

Cyril Šálek[1, 2], Štěpán Hrabovský[3], František Folber[3], Jan M. Horáček[4, 5], Zdeněk Kořístek[6], Tomáš Szotkowski[7], Pavla Pecherková[1], Eva Froňková[8], Michael Doubek[3]

[1]*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2, Česko*
[2]*Institut klinické a experimentální hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*
[3]*Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česko*
[4]*IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, Česko*
[5]*Fakulta vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové, Česko*
[6]*Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava, Česko*
[7]*Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česko*
[8]*CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česko*

Background: Pediatric-inspired protocols with prospective monitoring of minimal residual disease (MRD) are considered the standard of intensive treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL). They have been used in the Czech Republic since 2007.

Aims: To evaluate treatment outcomes of adult patients with ALL treated at five hematology centers between 2007–2020 according to the GMALL 07/2003 and ALL CELL Junior 2012 protocols. The analysis is retrospective.

Methods: Two hundred and ninety-seven patients aged 18–65 years were treated. The Ph-negative cohort consisted of 203 patients with a median age 36 years (range 18–64 years) of which 140 (69.0 %) had BCP-ALL and 63 (31.0%) T-ALL. Ninety patients (44.8%) were classified as standard risk and 104 (51.7 %) as high risk according to GMALL definitions. The Ph-positive group consisted of 94 subjects with a median age 45 years (range 19–65 years).

Results: In the Ph-negative cohort, 189 (93.1%) patients achieved complete remission, 5 (2.4%) patients were refractory, and early mortality was 3.0%. Seventy (34.5%) patients experienced relapse in a median of 10.6 months. Survival at 3 and 5 years was 63.5% and 55.9% for overall survival (OS) and 54.5% and 49.7% for disease-free survival (DFS), respectively. Young adults under 35 years of age (P = 0.015), patients without initial CNS infiltration (P = 0.016), with MRD negativity before consolidation treatment (P < 0.001), transplanted in the 1st complete remission (P < 0.001), and subjects treated after 2012 (P = 0.05) had significantly better overall survival. In a multivariate analysis, MRD at week 11 was the only independent factor affecting OS (HR 3.06; P = 0.006). For DFS, baseline CNS infiltration (HR 2.08; P = 0.038) and MRD at week 11 (HR 2.15; P = 0.020) were significant. There was no significant difference in OS between patients who achieved MRD negativity at week 11 and were or were not transplanted (median not reached in both groups). This contrasted with the survival of patients with persistent MRD at week 11 and subsequent allogeneic stem cell transplantation (HSCT) (median OS 62.1 months) and patients with persistent MRD at week 11 without HSCT (median OS 20.1 months).

In the Ph-positive cohort, 84 (89.4%) patients achieved complete remission, 1 (1.0%) patient was refractory, early mortality was 4.3%. Twenty-six (27.7%) patients relapsed in a median of 8.6 months. Survival at 3 and 5 years was 57.2% and 52.4% for OS and 50.2% and 44.9% for DFS, respectively. Transplanted patients and patients diagnosed after 2012 had statistically better overall survival (P < 0.001).

Summary/Conclusion: The introduction of pediatric-inspired protocols with treatment intensification according to MRD levels resulted in a significant improvement in the survival outcomes of adult patients with ALL.

P43

První zkušenosti s využitím metody digitální MLPA u dospělých pacientů s B-prekurzorovou akutní lymfoblastovou leukemií

Zuzana Vrzalová[1, 2)], Jiří Štika[1, 3, b)], Hana Halámová[2, c)], Štěpán Hrabovský[2, d)], Kateřina Staňo Kozubík[1, 2, e)], Václava Polívková[1, 2, 3, 4, f)], Kateřina Machová Poláková[1, 2, 3, 4, g)], Cyril Šálek[4, h)], Šárka Pospíšilová[1, 2, 3, i)], Michael Doubek[1, 2, 3, j)]

[1)]Centrální genomika, CEITEC MU, Brno, Česko
[2)]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Masarykova univerzita, Brno, Česko
[3)]Ústav lékařské genetiky a genomiky, Fakultní nemocnice Brno a Masarykova univerzita, Brno, Česko
[4)]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

Digitální MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) představuje metodické propojení klasické MLPA analýzy s detekčními schopnostmi sekvenování nové generace (NGS) a je určena k detekci změn v počtu kopií segmentů DNA (CNA) různého rozsahu. Kit 007-A1 obsahuje celkem 651 sond, které zachycují intragenové aberace asociované s rozvojem B-prekurzorové akutní lymfoblastické leukemie (BCP-ALL). Soupravou lze s vysokou citlivostí identifikovat ztráty a zisky celých chromozomů, delece/ duplikace celých

genů, intrachromozomální amplifikace chromozomu 21, fúzní geny a intragenové delece a duplikace.

Doposud jsme pomocí digitální MLPA analyzovali 80 pacientů s BCP-ALL, kteří byli zařazeni do klinických studií Blina-CELL, Pona-CELL a GMALL/CELL-junior (+imatinib). CNA byly nalezeny u 79 % pacientů. Nejčastěji (47,5 %) se vyskytovala delece genu *IKZF1* na chromozomu 7, která je pro pacienty negativním prognostickým faktorem. Záchyt delece *CDKN2A/B* (u 42,5 % pacientů), který predikuje zvýšené riziko relapsu, velmi často zahrnoval absenci dalších genů (*MTAP a MLLT3)* na chromozomu 9. Delece *PAX5* byla charakterizována ve 20 % a duplikace v PAR1 regionu (X chromozom) ve 16,3 % případů. Oproti literatuře byl zaznamenán častější výskyt např. delece *CD200/BTLA* na chromozomu 3 (13,8 %) a parciální nebo úplné delece *ETV6* genu na chromozomu 12 (11,4 %). U několika pacientů byla zaznamenána nízká hypodiploidie (ztráta chromozomů 8, 10, 14, 18, 21 a X/Y) a potvrzen komplexní karyotyp detekovaný pomocí cytogenetických metod. Profil *IKZF1*^{plus} spojený s velmi špatnou prognózou jsme identifikovali u 33 % pacientů, přičemž nejčastěji byla přítomna koincidence delecí *IKZF1* + *CDKN2A/B* + *PAX5* genů (18 %) nebo *IKZF1* + *CDKN2A/B* (12 %). Současný výskyt delecí *IKZF1* + *PAX5* nebo *IKZF1* + PAR1 regionu jsme detekovali jen sporadicky.

Výsledky získané pomocí digitální MLPA jsme porovnávali s MLPA analýzou (P335) a s cytogenetickým vyšetřením. Celkově lze shrnout, že digitální MLPA umožňuje detekovat více cílů s vyšší specifitou a senzitivitou. Záchyt intragenových aberací se zvýšil o 20 % a spolehlivě můžeme detekovat rozsáhlé CNA i v subklonálních populacích. Digitální MLPA je tedy vhodná metoda pro detekci CNA, pro stanovení *IKZF1* profilu a pomáhá predikovat prognózu onemocnění. Také metodicky doplňuje molekulárně genetická vyšetření a může hrát významnou roli v případech, kdy cytogenetické vyšetření není možné.

Práce byla podpořena grantovým projektem MZ ČR (grant AZV NU22-03-00210), grantovým projektem A-C-G-T z EFRR (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_026/0008448) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

P44

ALDH1A as a therapeutic target in Acute Myeloid Leukemia

Mehak Shaikh[1, 2)], Muhube Yazir[3)], Celine Baier[3)], Miroslava K Adamcova[1, 4)], Andrada Constantineascu[3)], Chloé Fourmond[3)], Meritxell Alberich-Jorda[1, 4, b)], Mileidys Perez-Alea[3, c)]

[1)]*Department of Hemato-oncology, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic*
[2)]*Faculty of Science, Charles University, Prague, Czech Republic*
[3)]*Advanced BioDesign, Lyon, France*
[4)]*Childhood Leukemia Investigation Prague, Department of Pediatric Hematology and Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic*

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous malignancy characterized by a differentiation arrest and accumulation of blasts. Upon initial treatment, most patients exhibit remission, however, 50% of all patients who achieve remission relapse over time. We and others have reported, that there is an increase in the levels of the enzyme aldehyde dehydrogenase (ALDH1A) in the group of refractory and relapse AML patients. High ALDH1A activities are associated with drug resistance. ALDH1A oxidizes the toxic aldehydes to carboxylic acids, thus protecting cells from oxidative damage and proteo-toxic stress. DIMATE is an inhibitor of ALDH1A which could be employed to inhibit chemo-resistance in AML. The use of DIMATE in combination with standard-of-care drugs could promote chemo-sensitivity and provide clinical benefits. Therefore, we studied the effect of DIMATE in promoting ALDH inhibition in human AML cell lines and MLL-AF9 leukemia cells. We determined the effect of DIMATE with standard-of-care drugs in human AML cell lines using cytotoxic and colony culture assays. We also carried out *in vivo* experiments to study the effect of DIMATE in a MLL-AF9 mouse model, and lastly, we determined the molecular mechanism of DIMATE in ALDH inhibition. Our findings suggest that DIMATE alone, or in combination with a chemotherapeutic agent, can be a beneficial drug for targeting drug resistance in AML.

P45

Single-cell analysis reveals gene expression heterogeneity in stemness marker CD99 in AML patients before and after induction therapy

Hana Gmucová[1)], Robin Klieber[1, 2)], Monika Holubová[1, 2)], Valentina Caputo[3)], Diana Macečková[2)], David Chena[1, 2)], Daniel Lysák[1)], Pavel Jindra[1)], Pavel Ostašov[2)]

[1)]Department of Hematology and Oncology, University Hospital Pilsen, Pilsen, Česko

[2)]Laboratory of Tumor Biology and Immunotherapy, Biomedical Center, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Česko

[3)]School of Applied Sciences, London South Bank University, London, Spojené království

Objectives

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological disorder caused by the pathological expansion of cells arrested in various stages of development from the myeloid lineage of hematopoiesis. Although the quality of supportive care has increased and the development of new treatment modalities is progressing rapidly, overall mortality has remained stable over the last 15 years. Currently, 20-40% of patients still do not respond to treatment or relapse soon after. This relatively high incidence of relapse and resistance may be because of cell heterogeneity. Here, we present some of our single-cell transcriptomic results from 4 AML patients before and after various induction therapy. Our goal was to see the similarities among these patients and detect the dynamics of cell populations.

Methods

Chosen AML patients received following induction regimens - patient A: Idarubicin, Cytarabine (5+2); patient B: Idarubucin, Cytarabine, anti-CD33 (7+3); patient C: Mitoxantrone, Etoposide, Cytarabine (7+3) and patient D: Cytarabine, Daunorubicin, Midostaurin (7+3), which led to the achievement of complete remission in all of them. Ten thousand cryopreserved CD2 negative and viable mononuclear cells (MNCs) from the bone marrow of these patients were used for single-cell preparation. Resuspended MNCs were dispersed in oil to form an emulsion with gel beads containing oligonucleotide barcodes using a 10X Chromium Controller. 3‘polyA RNAs from lysed cells were bound to gel beads, barcoded, and reverse transcribed into complementary DNA (cDNA). The emulsion was broken, cDNA pooled, and sequencing libraries were constructed using the 10X Chromium Single Cell 3‘ Library Kit v3.1. The final libraries were then sequenced on an Illumina NovaSeq6000 with 50,000 paired-end reads per cell.

Results

The analyzed data showed intra- and inter-individual heterogeneity. The most prominent population (which we further focused on) were cells classified as granulocyte-monocyte progenitors (GMPs), where twelve different clusters were identified (Fig. 1A). We monitored the level of AML resistance/relapse associated marker CD99 (Fig. 1B). The highest expression of CD99 was found in clusters 0 and 1, the proportion of which was mostly reduced after treatment except for patient A. This finding is opposite to the expected response to treatment and can be explained by the low proliferation score. In all four patients, the proportion of CD99high cells decreased substantially after treatment. However, their representation in cluster densities could be artificially reduced by highly proliferative cells replenishing the bone marrow. This statement can be supported by cell cycle analysis, which revealed clusters in S and G2/M phase with the lowest expression of CD99.

Conclusions

Using single-cell analysis, we can detect and monitor cellular heterogeneity in AML patients. According to our data, monitoring the representation of CD99high cells during treatment may be biased by the proliferative activity of these cells and should be evaluated as the concentration per unit volume, rather than in leukocyte count.

Funding
The work was supported by Institutional research MZČR - FNPI 00669806 and the grant from Bone Marrow Transplant Foundation.

P46

Hematological disorders in patients with constitutional chromosomal abnormality

Marie Valeriánová[1)], Iveta Mendlíková[1)], Kristina Rochlová[1)], Zuzana Zemanová[2)], Lenka Pavlištová[2)], Jaroslav Čermák[1)], Anna Jonášová[3)], Šárka Ransdorfová[1)]
[1)]ÚHKT, Praha 2, Česko
[2)]ÚLBLD VFN a 1. LF UK v Praze, Praha 2, Česko
[3)]I. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha, Praha 2, Česko

The impact of constitutional chromosomal abnormalities on the pathogenesis of hematological diseases is not yet sufficiently understood. The association with acute leukemia has so far been clearly demonstrated in trisomy 21 and in the rare Robertsonian translocation der(15;21)(q10;q10).

The type of disease, clinical history and acquired chromosomal abnormalities were determined in carriers of constitutional chromosomal aberrations investigated for hematological indications in 1998-2022. The aim of this retrospective study was to assess hematological malignancies and/or other hematological disorders in relation to congenital karyotype abnormalities.

Bone marrow and/or peripheral blood samples cultured for 24 or 48 hours without mitogen were analyzed by cytogenomic methods (G-banding, FISH analyses). Aberrations of potentially constitutional origin were verified on PHA-stimulated peripheral blood lymphocytes.

Constitutional chromosomal aberration concomitant with hematological disease were randomly identified in 89 patients (40 sex chromosome abnormalities and 49 autosomal aberrations). Cytogenetic examination was indicated in these patients because of various hematological disorders: 34 non-malignant hematological diseases (38%), 37 myeloproliferative (42%) and 18 lymphoproliferative (20%) neoplasms. A combination of congenital and acquired chromosomal aberrations was found in the bone marrow karyotype in 15 patients (17%), most frequently in patients with a reciprocal translocation (8 cases). Five patients with a unique reciprocal translocation were diagnosed with AML with recurrent genetic abnormalities, and three cases had t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1::RUNX1T1 fusion gene.

A higher incidence of specific disease in the group of patients with the same type of constitutional change was not observed. Comparison of our and published data shows that the association of hematological malignancy with congenital chromosomal aberration appears to be coincidental. Congenital aberrations are unlikely to be a risk factor for the development of hematological disease, with the exception of acute leukemia and trisomy 21 and the Robertsonian translocation der(15;21)(q10;q10).

Supported by MH CZ –DRO-IHBT00023736, DRO-VFN64165.

P47

NK cells as supportive treatment in different lines of AML therapy

Jana Szabová[1)], Tereza Feglarová[1, 2)], Marek Jedlička[2, 1)], Lucie Janstová[2, 1)], Eva Mašínová[2, 1)], Veronika Švubová[2, 1)], Markéta Nádeníková[2, 1)], Kateřina Kuglerová[1)], Jan Frič[1, 3)]

[1)]Department of Modern Immunotherapy, IHBT, Prague 2, Česko

[2)]Charles University in Prague, Prague, Česko

[3)]Cellular and Molecular Immunoregulation group, International Clinical Research Center of St. Anne´s University Hospital Brno, Brno, Česko

Over the past years, clinical trials have focused on treating AML patients at various stages of the disease using adoptive transfer of NK cells. The predominant strategy involves administering NK cells to patients who either don't respond to standard treatments or have experienced a relapse. Alternative strategy is a NK cells application as supplementary therapy for patients with a positive MRD or post-hematopoietic cell transplantation and during the induction therapy phase.

For our study, we chose five compounds used in refractory or relapsed (R/R) AML treatment and assessed their impact on *in vitro* expanded NK cells. We tested viability and cytotoxicity of NK cells after exposing them to various chemotherapy regimens and evaluated how these treatments influence targeted leukemic cells. The goal is to identify the optimal strategy for timing of clinical NK cell applications aligned with specific conventional therapy.

Our primary research objective is to explore how chemotherapy affects NK cells and leukemic target cells. Specifically, we aim to (1) evaluate the cytotoxic properties and phenotype of NK cells and (2) understand the susceptibility of chemotherapy-pre-treated tumor cells to NK cell-mediated cytotoxic killing.

Materials & Methods: NK cells were expanded over 14 days in the presence of irradiated K562 feeder cells and cytokines. The target THP-1 cell line and expanded NK cells underwent a 24-hour treatment with Cytarabine, Idarubicine, Azacytidine and Venetoclax (consistent with a patient's treatment strategy). We evaluated the effects using the Cytek Aurora spectral flow cytometer.

Results: We examined the novel aza/ven combination and observed that while Azacytidine weakened the cytotoxic killing ability of NK cells, Venetoclax did not. Our preliminary data also suggests that NK cells treated with Cytarabine and Idarubicine didn't exhibit significant changes in viability or their capability to perform cytotoxic killing of tumor cells.

Summary & Conclusion: Our findings defined potential synergies between chemotherapeutic agents and cellular immunotherapies and suggests to postpone the supportive NK cell treatment after Azacytidine treatments, while treatment with Cytarabine, Idarubicine and Venetoclax combined with NK adoptive NK cells transfer is more feasible.

P48

BAALC and XAGE1 are alternative markers of measurable residual disease in acute myeloid leukemia patients

Ela Cerovská[1, 2)], Ivana Brožinová[1)], Eva Polášková[1)], Denisa Fryč[1)], Eliška Čechová[1)], Cyril Šálek[1)], Lucie Stefflová[1)], Iuri Marinov[1)], Monika Beličková[1)], Hana Remešová[1)]

[1)]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

[2)]Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česko

Objectives: Measurable residual disease (MRD) is one of the most important independent prognostic factors in patients with acute myeloid leukemia (AML). Unfortunately, 20% of AML patients do not have a suitable molecular MRD marker and rely only on leukemia-associated immunophenotype/

different from normal (LAIP/DfN) monitoring, which does not show such high sensitivity. Finding new MRD markers for these patients is essential. Our goal was to evaluate the usefulness of *BAALC* and *XAGE1* gene expression for MRD monitoring. *BAALC* has high expression in hematopoietic stem cells and its increased expression in AML has a negative prognostic effect. *XAGE1* is expressed in some AML and it has a low expression in healthy peripheral blood (PB).

Methods: Gene expression of *BAALC*, *XAGE1*, and *ABL* control gene was measured by qPCR (TaqMan essays) in PB of patients without a suitable molecular MRD marker (*NPM1*, *PML*::*RARA*, *AML1*::*ETO*, *CBFB*::*MYH11*, *WT1*; N*BAALC*=182, N*XAGE1*=130) and in PB of healthy donors (N=18). *BAALC* and *XAGE1* were considered to be sufficiently overexpressed for MRD monitoring if the normalized gene expression at diagnosis was ≥ 100 times higher than the expression in healthy donors (mean + 3SD). Expression during patients´ follow-up was compared with LAIP/DfN and chimerism by the Spearman correlation test. Emphasis was placed on expression levels before AML relapse.

Results: *BAALC* and *XAGE1* were sufficiently overexpressed for MRD monitoring in 17 (9.3%) and 15 patients (11.5%), respectively. Expression of both genes correlated with LAIP/DfN (p*BAALC*=0.0003 p*XAGE1*=0.0002) and in patients after allogeneic stem cell transplantation *BAALC* expression also correlated with chimerism rate (p=0.0006). In the case of *XAGE1*, not enough data was available for this analysis. AML relapsed in 3 patients monitored by *BAALC* and in 4 patients monitored by *XAGE1*. *BAALC* was the most sensitive MRD marker for all relapsed patients, with its elevated values predicting relapse first compared to LAIP/DfN and chimerism (by mean of 59 days). *XAGE1* was also predictive of disease progression in all relapsed patients (by mean of 35 days), but in only 3 patient it was the most sensitive marker.

Conclusions: *BAALC* and *XAGE1* gene expression monitoring is an easy and affordable way to obtain additional MRD information to standard follow-up of AML patients by flow cytometry or chimerism. *BAALC* and *XAGE1* expression measurement by qPCR shows high sensitivity in PB, therefore there is no need for an invasive bone marrow aspiration. In addition, *BAALC* predicts relapse before LAIP/DfN or chimerism elevations occur in all relapsed patients. In the absence of standard molecular MRD markers and in case of sufficiently elevated *BAALC* or *XAGE1* gene expression at diagnosis, it is advisable to include these markers in the regular AML patients´ monitoring.

P49

Characterization of Infectious Complications During the Expected Duration of Cytokine Release Syndrome (CRS) in Patients Receiving CAR T Cell Therapy – Are we Over-Treating with Anti-Microbials?

Jana Mihályová[1, 2], Sana Ahmad[3], Shivani Handa[4], Jacques Azzi[4], Adriana Rossi[5], Shambavi Richard[5], Sundar Jagannath[5], Keren Osman[4], Alla Keyzner[4], Uroosa Ibrahim[4]

[1]Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česko
[2]University of Ostrava, Ostrava, Česko
[3]Department of Medicine, Northwell Health, Lenox Hill Hospital New York, New York, Spojené státy
[4]Division of Hematology & Medical Oncology, Cellular Therapy and Bone Marrow Transplant, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, Spojené státy
[5]Center of Excellence for Multiple Myeloma, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, Spojené státy

Introduction:
Management of cytokine release syndrome (CRS) following CAR T cell therapy includes extensive workup to exclude infectious causes of fever. Patients are treated with broad spectrum antibiotics even with non-neutropenic fever. In key clinical trials, various range of infectious complications (grade 1-5: 18-69%; grade 3-5: 14-32%) were reported without specification regarding the day of onset. This retrospective single-centre study analyses the

frequency of concurrent CRS and infectious complications during the expected CRS period.

Methods:
We retrospectively reviewed 191 patients treated with autologous CAR T cell products (idecabtagene vicleucel, ciltacabtagene autoleucel, tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, brexucabtagene autoleucel, lisocabtagene maraleucel) at Mount Sinai Hospital from April 2017 until February 2023. Patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM), B-cell lymphoma and acute B-cell lymphoblastic leukemia (ALL) were included in the analysis. Patients were treated either in a clinical trial or with commercially approved CAR T cells. Expected CRS period was defined as one or more days that occurred within the CRS period specific for the respective CAR T cell product. Data on baseline patient characteristics, CAR T cell product, infectious and CRS complications were collected (Table 1). The study was approved by the institutional review board and follows the Declaration of Helsinki.

Results:
Out of 191 patients, 65% (124/191) were treated for MM, 31% (59/191) for B-cell lymphoma and 4% (8/191) for ALL. CRS developed in 89% (170/191) of patients, out of which 92% (157/170) were within the expected period for the respective product. The median duration of CRS was 5 (1-66) days and the median CRS grade was 1 (1-4). Two patients died from sepsis with concurrent CRS (day 19 and 45) and one for CRS with haemophagocytic lymphohistiocytosis (day 99). Within the first month, infection occurred in 24% (45/191). Median onset of the first infection was day 7 (-12 to 30). All but one patient with CRS, 99 % (169/170), underwent infection workup (blood and urine cultures, respiratory panel), 86% (147/170) had chest X-ray and 94 % (160/170) were treated with broad-spectrum antibiotics. Although 74% (126/170) had neutropenia (49% grade 3-4) at the onset of CRS, laboratory, radiologic, or pathologic confirmation of infection was observed in only 14% (23/170). Of note, 39% of those patients had ongoing infection prior to CAR T cell infusion. Levofloxacin as prophylaxis was given to 35% (60/170). There was no difference in infectious complications within the expected CRS period in those patients.

Conclusion:
These results suggest that judicious use of broad-spectrum antibiotics and limited infectious workup may be considered in clinically stable patients with CRS occurring during the pre-specified period post CAR T cell infusion.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Patient Characteristics				
	Total	MM	Lymphoma **	ALL
Number of Patients, n (%)	191 (100)	124 (65)	59 (31)	8 (4)
Age at time of CAR-T in years, median (Range)	62 (20, 83)	62 (35, 83)	62 (27, 81)	46 (20, 66)
Male, n (%)	115 (60)	74 (60)	36 (61)	5 (63)
Previous Lines of Therapies, median (Range)	4 (1, 15)	5 (1, 15)	3 (1, 8)	4 (3, 7)
Previous Autologous Stem Cell Transplant, n (%)	118 (62)	108 (87)	10 (17)	0 (0)
Previous Allogenic Stem Cell Transplant, n (%)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (50)
Bridging Therapy, n (%)	138 (72)	104 (74)	29 (49)	5 (63)
Follow-up in days, median (Range)	406 (19, 1880)	525 (28, 1880)	224 (19, 1587)	297 (64, 895)

Infection during CRS, n = 23				
CAR-T cell product	Infection Type	Infection (Grade)	Duration of Infection (Days)	Infection Onset Day
Ide-cel	Thrombophlebitis, upper extremity	3	13	-2
Ide-cel	URI, rhinovirus	1	10	3
Cilta-cel	URI, rhinovirus	1	11	0
Cilta-cel	Sepsis*	5	76	29
Cilta-cel	URI, rhinovirus	1	10	1
Axi-cel	FN etiology NS	3	14	-3
Cilta-cel	URI, parainfluenza	1	10	3
Cilta-cel	URI, rhinovirus	1	10	-2
Axi-cel	Sepsis, etiology NS	5	21	-1
Ide-cel	URI, rhinovirus	1	10	0
Axi-cel	Colitis, *Clostridium difficile*	2	16	7
Axi-cel	CMV reactivation	3	22	21
Axi-cel	URI, rhinovirus	1	10	2
Ide-cel	Skin infection	3	9	-2
Axi-cel	Non-FN, etiology NS	3	21	-12
Axi-cel	Colitis, *Clostridium difficile*	2	18	-1
Axi-cel	Covid-19	1	19	21
Axi-cel	Colitis, *Clostridium difficile*	2	12	12
Cilta-cel	COVID-19	3	31	2
Brexu-cel	URI, rhinovirus	1	17	-5
Cilta-cel	COVID-19	3	35	1
Axi-cel	URI, rhinovirus, COVID-19	1	32	-8
Cilta-cel	URI, Seasonal coronavirus	2	15	6

CRS Period			
CAR T cell product	CRS - median onset Day (range)	CRS - median duration Days (range)	Expected CRS - median onset Day (range)
Ide-cel	1 (0 - 3)	4 (1, 20)	1 (1-12) [5]
Cilta-cel	7 (0, 13)	5 (1, 66)	7 (5-8) [2]
Axi-cel	3 (0, 9)	5.5 (1, 32)	3 (1-10) [3]
Brexu-cel (ALL)	4.5 (1, 10)	5 (1, 16)	5 (3-7) [4]
Brexu-cel (MCL)	4.5 (1, 10)	5 (1, 16)	2 (1-13) [5]
Tissa-cel	4.5 (2.2, 7.0)	5 (2.5, 6.0)	3 (1-9) [6,7]
Liso-cel	4.5 (1, 10)	5 (1, 16)	5 (3-8) [8]

Table 1. Patient Characteristics and Infectious Complications
Neutropenia gr. 1 – 1 pt., gr. 2 – 5 pt., gr. 3 – 6 pt., gr. 4 – 6pt.; * Sepsis, bacterial, mycotic and CMV pneumonia, FN - Febrile Neutropenia, URI - Upper Respiratory Tract Infection, CMV – Cytomegalovirus, Cilta-cel - ciltacabtagene autoleucel, Axi-Cel - axicabtagene ciloleucel, Brexu-cel - brexucabtagene autoleucel, MM – multiple myeloma, ALL – acute lymphoblastic leukemia, pt. – patient, gr. – grade; ** Diffuse large B-cell lymphoma including patients with Richter transformation, Primary Mediastinal B-cell lymphoma, Follicular lymphoma, High-grade B-cell lymphoma; Reference: 1) Munshi et al., Nejm 2021, 2) Berdeja et al., Lancet 2021, 3) Locke et al., Nejm 2021, 4) Shah et al., Lancet 2021, 5) Wang et al., Nejm 2020, 6) Schuster et al., Nejm 2019; 7) Schuster et al., Lancet 2020, 8) Kamdar et al., Lancet 2022

P50

Trends in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation over the past 21 years – a single centre analysis

Pavel Jindra, Michal Karas, Kateřina Steinerová, Daniel Lysák, Jiří Šrámek, Alexandra Jungová, Marcela Hrabětová, Veronika Bergerová, Tereza Dekojová, Tomáš Procházka
Hematologicko-onkologické, FN Plzeň, Plzeň, Česko

Introduction:
Allogeneic Haematopoietic cell transplantation (alloHCT) has achieved significant advances in recent years, which have enabled its extension to other diseases and, above all, made it feasible even for elderly patients. On the other hand, the availability of innovative treatment significantly changes the utilization of alloHCT for some diseases. We evaluated how these changes were reflected at our center

Methods:
The file consists of 855 patients who underwent 1st alloHCT during 2001-2021. For the analysis we divided the file into three 7-years periods: 2001-2007(A=257 pts), 2008-2014 (B=304 pts) and 2015-2021 (C=294 pts).

Results:
A significant gradual increase in the median age of patients was evident for the consecutive periods– 50y (range 20-68) vs. 53y (19-71) vs. 55y (20-74), p<0.0001. Likewise, the proportion of patients over 70 increased from 0% in period A to 23 (8%) in period C, p<0.0001. This was reflected in a decline in the use of the myeloablative regimen (43% in A compared to 24% and 28% in periods B and C, respectively, p<0.0001). Bone marrow use increased from 11% to 20% in period B (p=0.0049), then remained the same for C (18%, p=0,943). Fundamental changes were observed in the type of donors when, as expected, a large increase in haploidentical donors was recorded in the C period: 27% vs. 1% in B vs. 0% in A (p<0.0001). This was at the expense of siblings (from 41% to 26% and 9%, respectively, p<0.0001), as the

proportion of unrelated donors remained essentially the same (60% vs.73% vs. 64%). Regarding GVHD prophylaxis, CNIs/MTX remained the mainstay for all types of transplantation except for haploidentical donors, where PTCY was exclusively used. However, administration of ATG as an adjunct to CNIs increased significantly (from 22% through 30% to recent 55%, p<0.0001).

In all periods, the main indication was myeloid malignancies (AML/MDS), the proportion of which even rose steadily (from 39% in A to 62% in C, p<0.0001). On the other hand, there was a significant decrease in transplants for CML (11%, 4% and 1%, p<0.0001) and for CLL (14, 13 and 3%, p<0.0001). The share of other indications - ALL, NHL, MM, MH, MPN - remained essentially the same with insignificant variations during periods (e.g. ALL 9%, 13% and 9%, p= 0.1608).

Conclusion:
Our summary of a single centre transplant activity over the past 21 years surprisingly closely mirrors the EBMT&CIBMTR data. It documents a continuing trend towards transplantation of increasingly older patients and unrelated and haploidentical donors as the currently predominant donor type. Myeloid malignancies remain the predominant indication (which is also reflected by the increasing age of transplant recipients), while in response to the advent of new drugs, some diagnoses (namely CML and CLL) have decreased substantially. The onset of CAR-T treatment in lymphoid malignancies has not yet been reflected in the last period. In contrast to the EBMT data, there has been no decline in the bone marrow utilization in our centre, as its indisputable benefits in certain situations (outside of SAA) are supported by solid evidence.

P51

UTILIZATION OF NK CELLS IN PREVENTION OF RELAPSE AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION – CLINICAL STUDY PHASE IB/II

Jiri Sramek[1, 2)], Monika Holubova[1, 3)], Daniel Lysak[1)], David Chena[1)], Michal Karas[1)], Marcela Hrabetova[1)], Katerina Steinerova[1)], Radka Boudova[1)], Jana Vrbova[1)], Iveta Paurova[3, 1)], Pavel Jindra[1)]
[1)]Hemato-oncology department, University hospital Pilsen, Pilsen, Česko
[2)]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Česko
[3)]Biomedical center, Faculty of medicine Pilsen, Charles University, Pilsen, Česko

Background: Relapse is the most common cause of death in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation (AlloHSCT). Patients with a high-risk disease according to the disease risk index (DRI) or patients with measurable residual disease after AlloHSCT have a high risk of disease relapse with limited therapeutic options. Adoptive immunotherapy using ex vivo expanded and activated NK cells represents a potential treatment modality for relapse prevention. This unicentric phase Ib/II clinical study (EudraCT 2018-001562-42) aims to confirm the safety of advanced therapy medical product (ATMP) application from cultured NK cells and evaluate the composition variability of produced ATMP. The secondary objectives are to monitor the immune reconstitution and evaluate MRD, RFS, OS, and the occurrence of GvHD during the 12-month follow-up.

Methods: Patients with hematological malignancy after AlloHSCT with a high/very high-risk disease according to the DRI, or patients with proven MRD after transplantation, were included in the clinical study. NK cells were isolated from the fraction of autologous mononuclear cells (MNC) obtained by leukapheresis 2-4 months after AlloHSCT. This was followed by in vitro cultivation, expansion, and activation using IL-2 and feeder cells (irradiated MNCs from healthy donors) for 3 weeks. The application of ATMP NK cells was preceded by lymphodepleting chemotherapy (cyclophosphamide

300 mg/m2 and fludarabine 30 mg/m2 on days -6 to -3). Administration of 3 doses of NK cells (0.5-1.5x10e7/kg) was infused on day +0, +14 and +30. Results: 11 patients were included, and the application was implemented in 9 (5xAML, 1xALL, 2xMM, 1xcHL), median age was 55 years, DRI high/very high in 5/9, MRD pos. in 6/9. The parameters of 25 products were (all medians): dose 1.5x10e7/kg, viability 99.5%, purity 99.0%, expression of the NKG2D activation mark 100%, and cytotoxic activity (percentage of dead K562 cells) 84.15%. No infusion toxicity and clinically significant AEs related to ATMP administration were observed. The kinetics of lymphocyte populations showed over a period of weeks, a gradual rise of NK cells with a high representation of activation features. Median RFS and OS from NK-cell infusion were 5 months and 12.4 months, respectively. The onset of new GvHD activity was observed in 2 patients (25%).

Conclusions: Adoptive NK cell immunotherapy in the stated clinical trial design was safe, and no infusion toxicity was observed. The production of NK-cell

ATMP was highly standardized, with low inter-individual variability. The effectiveness of immunotherapy could not be assessed due to the small number of patients, however, a relatively high number of late relapses was observed, which can be expected in the given patient population. To ensure higher efficacy, a combination with chemotherapy and/or targeted therapy to affect leukemic stem cells or gene manipulation with the preparation of CAR-NK cells will probably be necessary.

Clinical Trial Registry: EudraCT 2018-001562-42

P52

AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATIONS (ASCT) IN YEARS 1993-2022 – 1 CENTRE EXPERIENCE OF EBMT REPORTS PROCESSING

Marie Trnková, Blanka Vacková, Eva Konířová, Marek Trneny
I. interní klinika VFN a 1. LF UK, VFN v Praze, Praha 2, Česko

Background: It's been 30 years since the first ASCT was performed at our center. This is the opportunity to analyze the amount of required datamanagement work with EBMT reports. We also want to compare the numbers requested by EBMT with the actual reports sent.

Methods: Retrospective analysis of consecutive patients after ASCT between 1993-2022 in our centre. According to EBMT instructions, every transplant should be reported on day 0 (D0) after ASCT and day+100 (D+100).These two reports are calculated as one because historically it has been.Follow up (FU) reports are requested: every year if patient was transplanted <10 years ago,every 2 years between 10-20 years ago,every 5 years if patient was transplanted >20 years ago. We calculated in each year the number of transplants, figured out the living patients number since previous periods, calculated the number of reports which had to be sent and compared to the really sent FU reports. The real number of FU reports sent were calculated from the EBMT DB export. The covid-19 period was reflected. We analyse overall survival (OS) and compared three time periods: 1993-1999, 2000-2009 and 2010-2019, by using Kaplan-Meier curves and log-rank test.

Results: The first ASCT was performed on 10 December 1993. Until 16.12.2022, a total of 2089 ASCTs were performed in 1733 patients. The cohort consists of 984 men (57%) and 749 women (43%) with median age of 54 years (18-73). The main ASCT indications were m.myeloma (MM 674,39%) and lymphoma (906,52%) corresponding to European figures. The number of ASCTs gradually increased, since 2009 has stabilised at 80-90/year. The Covid-19 period has had no impact on ASCT except the year

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

2022 when we are expecting the number <80 (fig.1). OS probability of patients was significantly (p<0.0001) increased in 2000+ periods compared to 1993-1999 period, but there is no statistically significant improvement in 2010-19 vs 2000-09 period (fig.2). Whereas in 1993 we had to fill out 1 report and 125 reports in 1997, since 2014 we have to fill out approx.600-750 reports/year (fig.1), (D0 and D+100 reports are counted as one – see methods). There is yearly increased number by 20 (the mean) since 2015. We observed decreased reports number in COVID-19 years (2020-2022),but it was already noted in the pre-COVID-19 year 2019. The reason is technical, not linked to COVID-19 epidemy. During the whole transplant period we should have sent 2089 first reports (D0-D+100) and 10612 FU reports (12701 in total). The real number of reports sent: 2089 first reports (100%),8809 FUR (69%), 10898 (86%) reports in total.Thereby we have to handle 63 reports/month (approx.7 D0-D+100 and 56 FU reports) currently. Conclusions: Transplant reports still take a lot of time, depending on the quality of source documentation, cooperation with the team and other centres. The amount of work is increasing with more required time and financial support need. It is going to be more important in the era of CAR T-cell reporting, not discussed here. These challanges has to be taken into account when changes in reporting are planned. Supported by UK Praha Cooperatio program (207039).

Fig. 1 1st reports + real and required number of FU reports

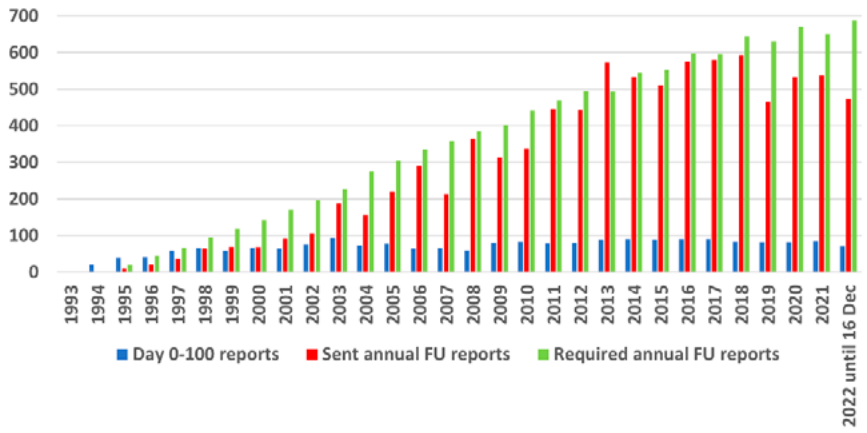
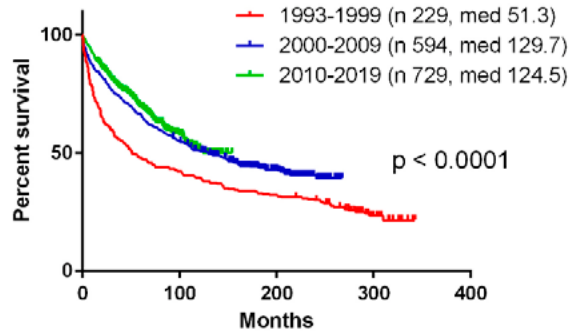


Fig. 2: OS according to year of ASCT



P53

Software algorithm for HLA-loss relapse detection using NGS data from HLA genotyping

Milena Vraná, Radek Plachý
odd. HLA, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česko

HLA-loss relapse is a phenomenon that can occur after stem cell transplantation from haploidentical donors (haplo-HSCT). It is reported that this type of relapse occurs in approximately 20% to 25% of relapsed patients and cannot be cured by donor lymphocyte infusion (DLI). HLA-loss relapse is specific by deletion of a patient's non-identical HLA haplotype in leukemic cells at the time of relapse after haplo-HSCT.

We developed a software algorithm to detect the presence/absence of HLA alleles (haplotypes) of patients and donors in chimeric samples using NGS data (AlloSeq Tx kit designed for 17 loci, CareDx).

The algorithm was tested on 29 patients (76 samples in total) who underwent haplo-HSCT and relapsed. In 23 patients only classical relapse occurred, in the rest of patients, i.e. in 6 patients (20.7%), HLA-loss relapse occurred with or without previous classical relapse. In samples from patients with classical relapse, patient-specific HLA read counts were correlated with detected standard chimerism (ranging from 0,1 to 94% of patient cells) and also with chimerism detected by HLA-specific qPCR with KMR markers (HLA-KMR Assays, GenDx) when KMR markers were available. In samples with HLA-loss relapse, patient-specific HLA reads were undetectable or below the noise level (i.e. below 1%). In our methodological setting, HLA-loss relapse can only be unequivocally diagnosed if patient-specific HLA reads are below noise and patient-specific non-HLA markers are greater than 5%.

Using data from a database of known HLA IMGT alleles, unique markers can be identified for all possible combinations of haplotypes (in a haplo-HSCT setting). Our data show that the developed algorithm is able to detect the presence of minority HLA haplotype in chimeric samples. We hypothesize that the algorithm we developed could be a useful tool for detecting HLA-loss relapses in patients after haplo-HSCT.

Supported by MH CZ – DRO (00023736, UHKT)

P54

Audit system during COVID-19 pandemic – remote auditing as a challenge for both pages?

Kateřina Steinerová, Pavel Jindra, Daniel Lysák
Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česko

Background. Internal and external audits are one of the essential tools to measure the efficacy of the quality system and its processes. Audit can be defined as a documented, systematic evaluation to determine whether approved policies or standard operating procedures have been properly implemented and are being followed. Audits represent one of the principal activities of the quality management program. The Covid-19 pandemic turns the world upside down, but remains important that activities aimed at evaluating and maintaining quality management systems (QMS) continues, including quality audits. Remote audit system was solution for this period. There are several advantages of remote auditing, to both audited and auditor. They include: saving money relative to travel expenses, more flexibility in audit scheduling, the time saved from not having to travel to difficult-to-reach sites enables auditors to concentrate solely on the audit, increasing their productivity and the audit content (eg observations and findings). But there are challenges when it comes to remote audits, mostly for the auditor.

Methods: Our center is JACIE accredited since 2008 for all facilities - Clinical Unit (CU), Apheresis Unit (AU) and Cell Processing Laboratory (CPL). These parts represent complex stem cell transplantation (SCT) programme with a single Quality Management System (QMS). All these parts have similar

auditing system consisting of internal and external audits. External audits are regularly performed by national institutions (State Institute for Drug Control, ISO) and system remained unchanged during pandemic stituation. Internal audits are performed by JACIE trained auditor, this auditor also leads third parties audits. Remote system have been introduced especially for third parties audits of cooperating institutions. It was much easier to deal with remote work when the entire organization has effective and well-practiced quality management, processes, and technology capabilities.

Results: During pandemic situation we have performed 40 internal in-person audits and 4 remote audits of thir parties. Internal audits showed 8 (18%) minor deficiencies, all high risk areas were currently well covered. We did not identified risk areas or new areas that do require some audit coverage. Within remote audits no major and only 2 minor deficiencies have been identified, all corrective actions have been effectively implemented.

Conclusion: Although remote auditing is not appropriate in all facilities, it is worth exploring for those audit activities that do not require in-person contact. Remote auditing is increasing in use, so developing and refining skills in remote auditing is a smart move for auditors during and after the coronavirus pandemic. According our experience we can reccomend remote audit system especially for previously on-site inspected institution

OŠETŘOVATELSKÝ PROGRAM

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Nutriční péče v hematoonkologii

ES01
Nejčastější nutriční problémy pacientů po transplantaci krvetvorných buněk

Michaela Příhodová
Oddělení léčebné výživy, FN Brno

Transplantace krvetvorných buněk (HSCT – hematopoietic stem cell transplantation) je často využívanou léčebnou metodou mnoha onemocnění krvetvorby. Kromě léčebného efektu sebou často nese celou řadu vedlejší účinků, z nichž některé mají přímý vliv na nutriční stav pacienta. Špatný stav nutrice přitom úzce souvisí s tolerancí a celkovým účinkem léčby.

U řady nemocným pozorujeme nutriční problémy již před stanovením diagnózy a samotným zahájením HSCT, k dalšímu zhoršení stavu výživy poté často dochází v průběhu HSCT a po ní. Problémy související s příjmem stravy mohou být časné (např. nauzea, emeze), ale také pozdní (např. reakce štěpu proti hostiteli).

Všechny tyto komplikace ovlivňují perorální příjem stravy a přispívají ke zhoršení nutričního stavu pacienta. Důležitou roli hraje časné odhalení nutričního problému a vhodně zvolená nutriční intervence.

ES02
Nutriční péče u dětí podle druhu léčby

Marieta Baliková
FN Motol

U pacientů s hematologickými malignitami po transplantaci kostní dřeně, ale i u onkologických pacientů léčených radioterapií či chemoterapií vzniká celá řada nežádoucích účinků. Jedním z nejzávažnějších vedlejších účinků léčby je snížení počtu bílých krvinek, což vede ke snížení obranyschopnosti pacienta. Snížená imunita je spojena s rizikem vzniku infekce. Problémem také je, že neutropenie je často skryta, vzniká náhle a pokud není rychle zahájena léčba, nemocný je ohrožen rozvojem sepse až septického šoku, který může mít fatální následky. Z tohoto důvodu jsou imunokompromitovaní pacienti edukováni o nutnosti dodržování speciálních režimů tak dlouho, dokud se nezvýší hladiny bílých krvinek. Mezi speciální režimy řadíme tzv. nízkomikrobiální (sterilní, neutropenickou) dietu, která minimalizuje množství patogenů vstupujících do organismu. Jejím základem je dostatečná tepelná úprava pokrmů. Dále do speciálních režimů patří dostatečná hygiena a vyhýbání se rizikovému prostředí. Dodržování diety a speciálních režimů se ale netýká pouze onkologických pacientů, ale i osob postižených autoimunitními chorobami užívající imunosupresivní léky.

Před zahájením léčby nádoru se stanovuje reálný cíl, kterého chceme léčbou dosáhnout. Léčebné cíle dělíme na kurativní, paliativní a symptomatické. Kurativní znamená zcela vyléčit dané onemocnění. Tento způsob léčby se provádí, pokud se u nádoru (dle svého rozsahu a charakteru) předpokládá, že bude zcela odstraněn. Nevýhodou ale je, že se z důvodu intenzivních léčebných postupů zhoršuje kvalita života nemocného. Proto bývá tato forma léčby doplňována podpůrnou léčbou, která má poskytnout co nejlepší kvalitu života nemocného a jeho rodiny tím, že mírní vzniklé nežádoucí účinky vzniklé léčbou. Paliativní způsob léčby také zabíjí nádorové buňky, ale ne všechny. Indikuje se spíše u těch nádorů, které svým rozsahem a charakterem nejde zcela vyléčit. Je to v podstatě podpůrná léčba u pacientů, jejichž onemocnění

je v pokročilém nebo terminálním stadiu. Jejím cílem je spíše zlepšit kvalitu života a prodloužit přežití pacientů. Symptomatický záměr pouze zmírňuje nežádoucí účinky léčby, samotnou nemoc však neovlivňuje.

ES03
Modifikace neutropenické diety ve FN Brno

Jana Hložánková
Oddělení léčebné výživy, FN Brno

Častým nežádoucím účinkem protinádorové chemoterapie je rozvoj závažné neutropenie. Právě míra deficitu a doba jejího trvání je významným rizikovým faktorem ovlivňující průběh a závažnost infekce. U neutropenických pacientů je následně zajištěn zvýšený hygienický režim. Tato režimová opatření jsou zaměřena i na stravu pacienta a v mnoha zařízeních byla doposud doporučována tzv. neutropenická/ izolační dieta. Výsledky recentních studií ukazují nový pohled na izolační stravu a představují přehled aktualizovaných režimových opatření při přípravě stravy. Dochází tedy k modifikaci neutropenické diety s významným benefitem i pro pacienty a to se snížením restrikce dosavadních doporučení, zvýšením pestrosti.

ES04
Stravování sterilní a polosterilní

Marieta Baliková
FN Motol

Dnes je problematika nízkomikrobiální diety poměrně častým tématem a dochází k neshodám mezi zdravotnickým personálem ohledně její efektivity. První zmínky o dietě vznikly v 80-tých letech, avšak dosud nebyly stanoveny žádné směrnice pro dodržování sterilní diety a její účinek není zcela potvrzen. Provádí se studie, které by účinek diety potvrdily nebo vyvrátily. I přesto je tato dieta hojně využívána po celém světě, i když nejsou stanovena přesná pravidla, která by vymezila potraviny, které mohou a nemohou být konzumovány. Dá se říci, že každá nemocnice nebo zdravotní středisko si stanovila své vlastní požadavky a omezení. Liší se také kritéria, která by vymezila, kdy začít dietu dodržovat a kdy je možné od daných omezení upustit. Protože ale přibývá nejen onkologických pacientů, ale i pacientů užívajících imunosupresivní léky nebo mající sníženou imunitu z různých příčin (např. s autoimunitmími chorobami, AIDS), měla by být stanovena pevná kriteria, která by nízkomikrobiální dietu vymezovala. Na závěr lze zhodnotit nízkomikrobiální dietu jako kvalitní, pokud jsou dodržovány hygienické zásady a pacient si umí vybrat vhodnou potravinu. Především lze tuto dietu dodržovat dlouhodobě, o čemž nasvědčuje i fakt, že u „neonkologických" pacientů je snížená imunita celoživotní

Bezpečná péče zaměřená na měkké cíle

ES05
Psychosociální intervenční tým Fakultní nemocnice Hradec Králové

Andrea Nečasová
FN Hradec Králové

Fakultní nemocnice Hradec Králové nabízí zaměstnancům v akutních krizových situacích pomoc Psychosociálního intervenčního týmu. Hlavním cílem této podpory je pomoc obnovit psychické síly po prožití nadlimitní stresové zátěže.

Pro zaměstnance nemocnice je připravena pomoc speciálně vyškolených kolegů, takzvaných peerů, kteří poskytují první psychickou pomoc na kolegiální úrovni. Hlavním principem peer podpory je co největší profesní blízkost. Proto jsou v týmu peerů FN HK zastoupeny různé kategorie zdravotnických

pracovníků (sanitář, sestra, zdravotnický záchranář, radiologický asistent, lékař). Tato pomoc je anonymní a bezplatná, zdravotníkům pomáhá snížit riziko profesního selhání a profesního vyhoření.

Fakultní nemocnice Hradec Králové nabízí psychosociální pomoc také rodinám hospitalizovaných pacientů a jejich blízkým v psychicky náročných situacích, (sdělení závažné zprávy, kritický stav či úmrtí blízké osoby). Krizovou pomoc rodinám a blízkým pacientů zprostředkovávají zdravotničtí interventi v režimu 24/7. Důležitým principem pomoci je zajištění kontinuity péče o zasažené. V případě potřeby intervent zprostředkuje další odbornou pomoc v terénu. O přivolání interventa rozhoduje personál oddělení na základě vyhodnocení situace. O pomoc mohou personál přímo požádat i ti, kteří za pacienty do FN HK docházejí a prožívají psychicky náročnou situaci.

workshop Paliativní péče

ES06
Hodnotová Anamnéza: Klíčová dovednost pro kvalitní zdravotní péči

Kateřina Rusinová, Irena Závadová
Klinika paliativní medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

Workshop „Hodnotová Anamnéza“ nabízí unikátní příležitost pro účastníky konference obohatit techniku anamnestického rozhovoru napříč zdravotnickými profesemi. Tato dovednost je nezbytná zejména u pacientů se závažným onemocněním. V posledních letech se stále více zdůrazňuje důležitost zahrnutí hodnot a preferencí pacientů do plánování péče, zejména pro pacienty s pokročilými onemocněními a v závěru života. Tento workshop se zaměřuje na rozvoj dovedností sester i lékařů v provádění hodnotově vázaných rozhovorů s pacienty.

Důležitým aspektem rozhovoru je ověření porozumění pacienta a, pro případ, že pacient nebude v budoucnu kompetentní k rozhodování, identifikace osoby s právem zástupného souhlasu. Společně se zaměříme na praktické dovednosti vedení hodnotově vázaného rozhovoru včetně právního a etického aspektu tohoto procesu.

Workshop „Hodnotová Anamnéza“ prezentuje inovativní přístup k výuce zdravotnických profesí na 1. lékařské fakultě UK, který integruje hodnotově vázaný rozhovor do výuky a poskytuje praktické dovednosti a nástroje.

Varia

S01
Význam ECP při řešení potransplantačních komplikací

Petra Vodičková, Michaela Marxová, Klára Kabátová Maxová
FN Plzeň

Extrakorporální fotoferéza (ECP) je léčebný postup, který ovlivňuje reaktivitu imunitního systému nemocných. Metoda je využívána v terapii nadměrné reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk a lze ji využít i profylakticky. Je považována za bezpečný imunoterapeutický postup, umožňující zlepšení kvality života nemocných. ECP lze realizovat u pacientů s projevy akutní i chronické GVHD jak hospitalizovaných, tak i v ambulantní péči.

Principem ECP je odběr periferních mononukleárních buněk (MNC) z pacientovy krve pomocí aferézy, jejich fotomodifikace přidáním fotosenzitivní látky 8-methoxypsoralen s následným ošetřením UV-A zářením a reinfuzí ozářených buněk do oběhu pacienta.

Role sestry v managementu péče o pacienty s těžkou GvHD je nezastupitelná a vyžaduje zkušenosti a pečlivou teoretickou i praktickou průpravu ve všech specifických oblastech poskytované péče.

V našem příspěvku prezentujeme případovou studii pacientky s diagnózou akutní myeloidní po alogenní transplantaci krvetvorných buněk se závažnými projevy kožní a GIT GVHD v časném potransplantačním období. Pacientka podstoupila celkem 82 ECP procedur v průběhu 2 let. Realizace ECP výkonů a poskytování komplexní ošetřovatelské péče přispělo k významnému zlepšení celkového stavu pacientky.

S02
Transplantace krvetvorby u sclerosis multiplex

Dominik Toman, Marcel Koňařík
Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava Poruba, Česko

Sclerosis multiplex, neboli roztroušená skleróza je autoimunitní onemocnění bílé hmoty centrální nervové soustavy. Toto onemocnění způsobuje ztrátu myelinu a vede k difuzní ztrátě axonů. Dochází k poškození ochranného obalu nervových vláken v mozku a míše. Celý tento proces se nazývá demyelinizace a postižená vlákna mají za následek poškození nervových vláken mezi mozkem a tělem. Nemoc se projevuje poruchou citlivosti, ochrnutím, zrakovým postižením a nedostatečnou koordinací. Na naší klinice hematoonkologie ve Fakultní nemocnici v Ostravě léčíme pacienty se sclerosis multiplex pomocí autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk. Transplantace hematopoetických kmenových buněk představuje postup, kdy jsou hematopoetické kmenové buňky vlastního dárce odebrány a zpět podány za záměrem repopulace a nahrazení hematopoetického systému. Na naší klinice se preferuje odběr kmenových buněk z periferní krve.

Roztroušená skleróza se odráží i na psychice člověka ve smyslu změn osobnosti, nálad a zvyšuje se stupeň únavy, deprese, úzkosti. Na naší klinice se snaží ošetřovatelský personál vést proti těmto nežádoucím aspektům intervenci a snaží se vést tyto pacienty k pohybové aktivitě. Pacientům nabízíme celou řadu cvičebních pomůcek (overball, balanční podložka, recumbent, odporové gumy), které mají k dispozici a jsou vedení k jejich užívání. Svou aktivitu zaznamenávají do cvičebního plánu. Zapojení pacientů s roztroušenou sklerózou do pohybové aktivity je významné, protože pohybová aktivita podporuje prokrvení mozku okysličením, zlepšuje paměť a má pozitivní stimulační efekt na nervový systém.

Klíčové slova: sclerosis mlutiplex, transplantace krvetvorby, pohybová aktivita,

S03
Asparagináza známá neznámá

Jana Vedrová[1], Petra Rozsívalová[2]
[1)]Oddělení klinické farmacie, ÚHKT Praha, Praha, Česko
[2)]Nemocniční lékárna - odd. klinické farmacie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česko

Lymfoblastické leukemické buňky nejsou schopny syntetizovat asparagin, aminokyselinu potřebnou pro tvorbu bílkovin a replikaci buněk. Asparagináza byla poprvé objevena v souvislosti s protinádorovým účinkem v roce 1961. Při podávání enzymu L-asparaginázy dochází k depleci asparaginu v krvi, díky čemuž jsou leukemické blasty o tuto aminokyselinu připraveny a výsledkem je jejich odumírání. V moderní době se asparagináza obvykle získává z bakteriálních zdrojů, zejména *E. coli* a *Erwinia chrysanthemi*. Je klíčovou součástí léčby akutní lymfoblastické leukemie a některých typů nehodgkinských lymfomů a její použití výrazně zlepšilo výsledky a míru remise u dětí i dospělých pacientů. Častou komplikací léčby je tzv. tichá inaktivace či hypersenzitivní reakce. Přednáška bude věnována problematice lékových forem L-asparaginázy, způsobu podání, managementu předcházení a řešení hypersenzitivních reakcí a dále terapeutickému monitorování a jeho praktickému provedení.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

S04
Pilotní projekt úpravy léčivých přípravků sestrou specialistkou na KDHO

Peter Jiřina
Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole, Praha

Cíl: úspora času, léčivých přípravků a finančních prostředků.

Projekt probíhá od září 2020 do současné doby s cílem efektivnější úspory času ošetřujícího personálu a snížení spotřeby léčebných přípravků. V současné době úprava léčebných prostředků probíhá na jednom z oddělení Kliniky dětské hematologie a onkologie. Úpravu léčivých prostředků provádí jedna sestra specialistka ve všední dny v jednosměnném provozu, za dodržení aseptických podmínek a v souladu s §5 378/2007 Sb. Zákonu o léčivech. V době nepřítomnosti sestry specialistky úpravu léčiv provádí ošetřující personál.

Úprava léčiv probíhá v samostatné místnosti splňující technické parametry, součástí je laminární box, sklad léčiv, hygienické zázemí. S provozem souvisí školení, právní odpovědnost, záznamy, popisy i schválení úpravy léčiv lékařem.

Závěr: Z dosavadních výsledků probíhajícího projektu zvažujeme rozšíření na další oddělení Kliniky hematologie a onkologie.

S05
Inspirace ošetřovatelské péče z Princes Máxima centru v Utrechtu

Petra Jurčíková
Dětská hematoonkologická klinika FN Motol, Praha

Ve dnech 12.6.-13.6. jsme se účastnily mezinárodního sesterského sympózia v Utrechtu. Hlavními tématy na mezinárodní úrovni byla paliativní péče, bolest, péče o adolescenty a neposlední řadě ukázka a zapojení se do workshopu v otázkách „ Jak ještě vylepšit péči o pacienty, sourozence a rodiče?“

Prezentace představí inovativní postupy ošetřovatelského personálu, jak na základě ošetřovatelských důkazu dosáhnout té nejlepší možné léčby a jaké jsou ještě další možnosti v edukaci u dětí s hematoonkologickým onemocněním. Představí zázemí Princes Maxima Center a srovnání kompetece sester.

Na závěr malý workshop: „ Přemýšlejte, co můžeme použít / vylepšit v oblasti ošetřovatelství?“

S06
Mezigenerační spolupráce sester

Táňa Matoušková, Kateřina Foktíková, Soňa Novotná
Onkologie menších dětí, FN Motol, KDHO, Praha 5, Česko

Dobré mezigenerační vztahy na pracovišti a vzájemná spolupráce jsou nedílnou součástí, jak přispět ke kvalitní péči o pacienty. Na naší klinice se za léta jejího fungování vystřídalo spousta kolektivů. Předalo se plno zkušeností a rad. A proto bychom se rádi zeptali, jak to vnímají sestry naší klinice. Je vždy jednoduché přijetí nového, mladšího člena do týmu? A jak probíhá začlenění nové kolegyně do stabilního kolektivu? V anketě se zaměříme na to, zda je vzájemná spolupráce mezi generacemi sester přínosná pro obě strany a jaký význam nese vzájemný respekt k sobě. Zeptáme se, jestli je snadné

předávat si navzájem zkušenosti z praxe a pro kterou skupinu je těžší příjmout radu. Neměli bychom dopustit, že nastane situace, kdy vinou fluktuace přijdeme o sestry, které nesou zkušenosti, hodnoty a historii naší práce.

S07

Když se řekne firemní kultura

Marcel Koňařík
Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava Poruba, Česko

Firemní (organizační) kultura bývá definována jako „vzorec sdílených postojů, přesvědčení, názorů a očekávání, které nejsou nikde zaznamenány, avšak usměrňují to, jak se lidé chovají a vzájemně ovlivňují uvnitř organizace."

Je složena z artefaktů, norem chování, postojů, hodnot a základního přesvědčení. Tyto jednotlivé díly tvoří celek, který významně ovlivňuje chod a fungování pracoviště, firmy, instituce, kolektivu.

Vyspělost a zdraví kultury se odráží na tom, jak se v práci chováme, jak se cítíme, jak jsme či nejsme na svou organizaci hrdí, a jak se identifikujeme s jejím posláním. Firemní kulturu ovlivňuje řada proměnných, z nichž největší význam má management organizace a jeho schopnost kulturu budovat, posilovat, ale i poškozovat a ničit.

S08

Ošetřování PICC katetrů na Klinice hematoonkologie FNO

Dana Bestová, Markéta Erteltová
Klinika hematoonkologie, FN Ostrava, Ostrava Poruba, Česko

Ošetřování PICC katetrů se během několika posledních let stalo nedílnou součástí péče o pacienty na naší ambulanci kliniky haematoonkologie FN Ostrava. Zaměřili jsme se na benefity, které našim pacientům zajištěný žilní vstup přináší. Zejména u pacientů, kteří jsou v intenzivní onkologické léčbě a dochází pravidelně k aplikacím léčebných preparátů do žilního oběhu, či k odběrům krve. Mají tak zajištěn centrální žilní vstup, který je minimálně omezuje a mohou k léčbě svého onemocnění docházet ambulantně.

Již třetím rokem monitorujeme počty převazů PICC v ambulantním provozu. V roce 2020 jsme převázaly 508 PICC, v roce 2021 to bylo 782 převazů a v roce 2022 již čísla dosáhla počtu 1353 převazů za rok. Nárůst počtu pacientů se zavedeným PICC katetrem i celkově nárůst pacientů na naší klinice nás nyní vede k tomu, abychom se této problematice věnovali, nejen z našeho pohledu, ale i z pohledu pacientů. Sestry se v péči o PICC katetry samozřejmě pravidelně vzdělávají, absolvují kurzy a školení. Ale i názor, zkušenosti a podněty ze strany pacientů na naší klinice jsou pro nás velice důležité.

Od září 2023 jsme pacientům předkládali k dobrovolnému vyplnění dotazník. V dotazníku jsme kladli otázky, nejen ty, které se týkají samotného ošetření, či provozu, ale dali jsme prostor pacientům vyjádřit vlastní názor, návrhy či možnosti zlepšení. Dle výsledků našeho šetření z odpovědí pacientů v něm uvedených, budeme následně vyhodnocovat, plánovat a hledat nová možná doporučení a řešení pro zlepšení péče o tyto pacienty na naší klinice.

Snažíme se, aby byli zejména spokojení naši pacienti, aby je jejich momentální omezení nijak psychicky neomezovalo, ale aby naše práce přesto byla perfektně a profesionálně odvedená.

Jelikož se na tomto průzkumu podíleli všichni zaměstnanci stacionáře hematoonkologické kliniky FN Ostrava, patří se jim za toto naše poděkování.

Klíčová slova: PICC katetr, hematoonkologie, pacienti, dotazník.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

S09

Münchhausenův syndrom by proxy u matky pacienta léčeného na KDHO 2. LF UK a FN Motol

Filip Schramm, Pavlína Vejsadová, Jana Víchová, Karel Švojgr, Zuzana Leľová
Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha 5, Česko

Úvod: Tato kazuistika se zabývá případem pacienta s onkologickým onemocněním, který trpěl opakujícími se septickými stavy nejasného původu. Během hloubkového vyšetření bylo zjištěno, že matka pacienta vykazuje známky Münchausenova syndromu by proxy.

Pacienti a metody: Byla provedena retrospektivní analýza lékařské dokumentace pacienta s meduloblastomem, který byl léčen na naší onkologické klinice. Zaznamenávali jsme jeho léčebný průběh, včetně opakujících se septických stavů.

Výsledky: Během sledování pacienta jsme zaznamenali opakované septické stavy, což nás vedlo k podezření na neobvyklou situaci. Mikrobiologická analýza hemokultur odhalila přítomnost bakterií nejasného původu. Postupně jsme došli k závěru, že matka pacienta, která je psychiatrickou pacientkou, záměrně manipuluje s pacientovými vstupy, což způsobilo opakující se infekce.

Závěr: Tato kazuistika ukazuje na důležitost včasného odhalení Münchausenova syndromu by proxy u rodiče nebo pečovatele dětského pacienta. Identifikace této problematiky je klíčová pro poskytnutí adekvátní péče a ochranu pacienta. Spolupráce mezi zdravotnickými pracovníky, policií a OSPODem je nezbytná pro zajištění bezpečnosti a blaha pacienta. V tomto konkrétním případě byla matka převezena do psychiatrické nemocnice a pacient byl umístěn do dětského centra, aby získal potřebnou péči a ochranu.

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

VÝBĚR Z NEJLEPŠÍCH PRACÍ ČESKÝCH AUTORŮ

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

BP01

More Than 2% of Circulating Tumor Plasma Cells Defines Plasma Cell Leukemia-Like Multiple Myeloma

Tomas Jelinek[1)], Renata Bezdekova[2)], David Zihala[1)], Tereza Sevcikova[1, 3)], Anjana Anilkumar Sithara[1, 3)], Lenka Pospisilova[4)], Sabina Sevcikova[5)], Petra Polackova[2)], Martin Stork[6)], Zdenka Knechtova[6)], Ondrej Venglar[3)], Veronika Kapustova[1)], Tereza Popkova[1)], Ludmila Muronova[1)], Zuzana Chyra[1)], Matous Hrdinka[1)], Michal Simicek[1)], Juan-Jose Garcés[7)], Noemi Puig[8)], Maria-Teresa Cedena[9)], Artur Jurczyszyn[10)], Jorge J Castillo[11)], Miroslav Penka[2)], Jakub Radocha[12)], Maria Victoria Mateos[8)], Jesús F San-Miguel[7)], Bruno Paiva[7)], Ludek Pour[5)], Lucie Rihova[2)], Roman Hajek[1)]

[1)]Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic.
[2)]Department of Clinical Hematology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic.
[3)]Department of Biology and Ecology, Faculty of Science, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic.
[4)]Institute of Biostatistics and Analyses, Ltd, Brno, Czech Republic.
[5)]Babak Myeloma Group, Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic.
[6)]Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine Masaryk University, Czech Republic.
[7)]Clinica Universidad de Navarra, Centro de Investigacion Medica Aplicada (CIMA), Instituto de Investigacion Sanitaria de Navarra (IDISNA), CIBER-ONC number CB16/12/00369, Pamplona, Spain.
[8)]Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigacion Biomedica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación del Cancer (IBMCC-USAL, CSIC), CIBER-ONC number CB16/12/00233, Salamanca, Spain.
[9)]Hospital 12 de Octubre, CIBER-ONC number CB16/12/00369, Madrid, Spain.
[10)]Plasma Cell Dyscrasia Center, Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, Faculty of Medicine Cracow, Poland.
[11)]Division of Hematologic Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA.
[12)]4th Department of Internal Medicine-Hematology, University Hospital Hradec Kralove, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic.

Purpose: Primary plasma cell leukemia (PCL) is the most aggressive monoclonal gammopathy. It was formerly characterized by ≥ 20% circulating plasma cells (CTCs) until 2021, when this threshold was decreased to ≥ 5%. We hypothesized that primary PCL is not a separate clinical entity, but rather that it represents ultra-high-risk multiple myeloma (MM) characterized by elevated CTC levels.

Methods: We assessed the levels of CTCs by multiparameter flow cytometry in 395 patients with newly diagnosed transplant-ineligible MM to establish a cutoff for CTCs that identifies the patients with ultra-high-risk PCL-like MM. We tested the cutoff on 185 transplant-eligible patients with MM and further validated on an independent cohort of 280 transplant-ineligible patients treated in the GEM-CLARIDEX trial. The largest published real-world cohort of patients with primary PCL was used for comparison of survival. Finally, we challenged the current 5% threshold for primary PCL diagnosis.

Results: Newly diagnosed transplant-ineligible patients with MM with 2%-20% CTCs had significantly shorter progression-free survival (3.1 v 15.6 months; P < .001) and overall survival (14.6 v 33.6 months; P = .023) than patients with < 2%. The 2% cutoff proved to be applicable also in transplant-eligible patients with MM and was successfully validated on an independent cohort of patients from the GEM-CLARIDEX trial. Most importantly, patients with 2%-20% CTCs had comparable dismal outcomes with primary PCL. Moreover, after revealing a low mean difference between flow cytometric and morphologic evaluation of CTCs, we showed that patients with 2%-5% CTCs have similar outcomes as those with 5%-20% CTCs.

Conclusion: Our study uncovers that ≥ 2% CTCs is a biomarker of hidden primary PCL and supports the assessment of CTCs by flow cytometry during the diagnostic workup of MM.

J Clin Oncol 2023 Mar 1;41(7):1383-1392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36315921/

BP02

NGS better discriminates true MRD positivity for the risk stratification of childhood ALL treated on an MRD-based protocol

Michael Svaton[1)], Aneta Skotnicova[1)], Leona Reznickova[1)], Andrea Rennerova[1)], Tatana Valova[1)], Michaela Kotrova[2)], Vincent H J van der Velden[3)], Monika Brüggemann[2)], Nikos Darzentas[2)], Anton W Langerak[3)], Jan Zuna[1)], Jan Stary[4)], Jan Trka[1)], Eva Fronkova[1)]

[1)]CLIP-Childhood Leukaemia Investigation Prague, Department of Paediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic.
[2)]Department of Medicine II, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany.
[3)]Department of Immunology, Laboratory Medical Immunology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands.
[4)]Department of Paediatric Haematology and Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic.

We compared minimal/measurable residual disease (MRD) levels evaluated by routinely used real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) patient-specific assays and by next-generation sequencing (NGS) approach in 780 immunoglobulin (IG) and T-cell receptor (TR) markers in 432 children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treated on the AIEOP-BFM ALL 2009 protocol. Our aim was to compare the MRD-based risk stratification at the end of induction. The results were concordant in 639 of 780 (81.9%) of these markers; 37 of 780 (4.7%) markers were detected only by NGS. In 104 of 780 (13.3%) markers positive only by qPCR, a large fraction (23/104; 22.1%) was detected also by NGS, however, owing to the presence of identical IG/TR rearrangements in unrelated samples, we classified those as nonspecific/false-positive. Risk group stratification based on the MRD results by qPCR and NGS at the end of induction was concordant in 76% of the patients; 19% of the patients would be assigned to a lower risk group by NGS, largely owing to the elimination of false-positive qPCR results, and 5% of patients would be assigned to a higher risk group by NGS. NGS MRD is highly concordant with qPCR while providing more specific results and can be an alternative in the front line of MRD evaluation in forthcoming MRD-based protocols.

Blood. 2023 Feb 2;141(5):529-533.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36240445/

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

BP03

Discovery of Potent and Exquisitely Selective Inhibitors of Kinase CK1 with Tunable Isoform Selectivity

Václav Němec[1, 2], Prashant Khirsariya[1, 2], Pavlína Janovská[3], Paula Martín Moyano[1], Lukáš Maier[1, 2], Petra Procházková[3], Pavlína Kebková[3], Tomáš Gybel'[3], Benedict-Tilman Berger[4], Apirat Chaikuad[4], Maria Reinecke[5], Bernhard Kuster[5, 6], Stefan Knapp[4], Vítězslav Bryja[3], Kamil Paruch[1, 2]

[1]Department of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic.
[2]International Clinical Research Centre, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic.
[3]Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic.
[4]Institute for Pharmaceutical Chemistry, Structural Genomics Consortium, Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany.
[5]Chair of Proteomics and Bioanalytics, TUM School of Life Sciences, Technical University of Munich, Freising, Germany.
[6]Bavarian Center for Biomolecular Mass Spectrometry (BayBioMS), Technical University of Munich, Freising, Germany.

Casein kinases 1 (CK1) are key signaling molecules that have emerged recently as attractive therapeutic targets in particular for the treatment of hematological malignancies. Herein, we report the identification of a new class of potent and highly selective inhibitors of CK1α, δ and ϵ. Based on their optimal in vitro and in vivo profiles and their exclusive selectivity, MU1250, MU1500 and MU1742 were selected as quality chemical probes for those CK1 isoforms. At proper concentrations, MU1250 and MU1500 allow for specific targeting of CK1δ or dual inhibition of CK1δ/ϵ in cells. The compound MU1742 also efficiently inhibits CK1α and, to our knowledge, represents the first potent and highly selective inhibitor of this enzyme. In addition, we demonstrate that the central 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-imidazole pharmacophore can be used as the basis of highly selective inhibitors of other therapeutically relevant protein kinases, e.g. p38α, as exemplified by the compound MU1299.

Angew Chem Int Ed Engl 2023 Mar 6;62(11):e202217532.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36625768/

ABECEDNÍ REJSTŘÍK AUTORŮ

Miroslava K. **Adamcova** O09
Tatiana **Aghová** P30
Sana **Ahmad** P49
Meritxell Alberich-**Jorda** P01, P44
Natividad Alquézar-**Artieda** P39, P40
Ladislav **Anděra** P17
Anjana Anilkumar **Sithara** O06
Tomáš **Arpáš** P26
Jacques **Azzi** P49
Veronika **Bachanová** P15, P22
Marieta **Baliková** ES02, ES04
Jana **Balounová** P04
Markéta **Bednaříková** P35
Matěj **Běhounek** P17
David **Belada** O03, P18, P22
Monika **Beličková** P31, P33, P34, P47, P48
Petra **Bělohlávková** P07
Adéla **Benešová** P05, P38
Kateřina **Benešová** O02, P18, P19, P20, P21, P24
Veronika **Bergerová** P50
Adela **Berkova** P12
Dana **Bestová** S08
Nardjas **Bettazová** P17
Renata **Bezděková** P11
Daniel **Bílek** O06
Blanka **Bílková** P17
Ivona **Blaháková** P35
Petra **Blahovcová** O02, P18, P19, P20, P22
Šárka **Blahutová** P03
Andrej **Bocán** P21
Michaela **Bohúnová** P25, P35
Radka **Boudova** P51
Tomas **Brdicka** O09, P01
Michaela **Brichová** P24
Lucie **Broskevičová** O06
Jennifer R. **Brown** O08
Ivana **Brožinová** P47, P48
Yvona **Brychtová** P26
Lenka **Bryjová** P14, P29, P35
Pavel **Burda** O05, P06
Andrea **Burgetová** P21
Monika **Burocziova** O09, O10
Vít **Campr** P18
Valentina **Caputo** P45
Ana Paula **Cardoso** O04
Gunnar **Cario** P38
Giovanni **Cazzaniga** P38
Olga **Cerna** P08
Ela **Cerovská** P47, P48
Petra **Cicatkova** P08
Emmanuelle **Clappier** P38
Eduard **Cmunt** P07, P08
Jorge E. **Cortes** O04
Eliška **Čechová** P47, P48
Jaroslav **Čermák** P31, P33, P34, P46
Zuzana **Čermáková** P03
Olga **Černá** P07
Libor **Červinek** E12, P35
Petra **Čičátková** P07
Nikola **Čuřík** O05, P05, P06
Petr **Danek** O09, O10
Lenka **Daumová** P17
Matthew S. **Davids** O08
Tereza **Dekojová** P09, P50
Vladimír **Divoký** P02, P34
Jitka **Dlouhá** P19, P20
Lucie **Dlouhá** P24
Dana **Dobešová** P02
Alexandra **Dolníková** P06
Alex **Dolníková** P17
Jiri **Domansky** O11
Michaela Dostálová **Merkerová** P33, P34
Michael **Doubek** O07, O08, P26, P29, P35, P41, P42, P43
Tereza **Doušová** P23
Juraj **Ďuraš** O03, P18, P22
Dominika **Écsiová** P27, P28
Markéta **Erteltová** S08
Edgar **Faber** P07, P08
Pedro Faria **Zeni** O08
Tereza **Feglarová** P47
Stacey M. **Fernandes** O08
Anna **Fidrichová** P14
Daniel **Filip** O08
Dominik **Filipp** P04
Terezie **Fitzová** P29
Kateřina **Foktíková** S05, S06
František **Folber** P42
Adam **Folta** P35
Francesco **Forconi** O08
Jan **Frič** P47
David **Friedecký** P02
Eva **Froňková** P41, P42
Denisa **Fryč** P47, P48
Jan **Geissler** O04
Hana **Gmucová** P45
Srdjan **Grusanovic** O09, O10, P01
Jaromír **Gumulec** E05
Roman **Hájek** O06, P09, P10, P11, P12, P13
Hana **Halamová** P41, P43
Veronika **Hanáčková** P15
Shivani **Handa** P49
Martin **Havel** O06
Ondřej **Havránek** P17
Jarmila **Heissigerová** P24
Robert **Helma** P26, P35
Michelle **Henderson** P38
Václav **Heřman** P24
Ivana **Heřmanová** P39, P40
Hideyo **Hirai** O10
Kryštof **Hlaváč** O08
Jana **Hložánková** ES03

Kateřina **Hložková** P39, P40
Katarína Hlušičková **Kapraľová** P02
Lucie **Hodanova** P30
Eva **Hoferková** O08
Andreas **Hochhaus** O05
Monika **Holubova** P45, P51
Jan M. **Horáček** P41, P42
Tomas **Hornak** P08
Tomáš **Horňák** P07
Monika **Horváthová** P02
Lenka **Hovorkova** P38
Viera **Hrabčáková** P25
Marcela **Hrabetova** P50, P51
Šárka **Hrabětová** P19, P20
Štěpán **Hrabovský** P41, P42, P43
Matouš **Hrdinka** O06
Radomira **Hrdličková** P03
Samuel **Hricko** O02, P18, P25
Kateřina **Hrochová** P27
Andrea **Hruštincová** P33
Petr **Hubáček** P23
Marie Hubálek-**Kalbáčová** P17
Timothy P. **Hughes** O04
Pavel **Hurník** O06
Jakub **Hynšt** P35
Stella **Charalampopoulou** O08
David **Chena** P11, P45, P51
Sabina **Chiaretti** P38
Mateusz **Chilinski** O10
Giorgia **Chiodin** O08
Marie **Chrapava** P08
Zuzana **Chyra** O06
Uroosa **Ibrahim** P49
Sundar **Jagannath** P49
Ondřej **Jahoda** P02
Radek **Jakša** P18
Karolína **Janečková** P30
Andrea **Janíková** E02, O02, P18, P22, P25
Iveta **Janotova** O11
Karolína **Janoušková** P39, P40
Pavlína **Janovská** BP03
Lucie **Janstová** P47
Marie **Jarošová** P08, P14, P29
Marek **Jedlička** P47
Tomáš **Jelínek** O06, P09, P11, P12, P13, BP01
Ivana **Ježíšková** P07, P08, P35
Pavel **Jindra** E10, P07, P08, P45, P50, P51, P53, P54
Anna **Jonášová** E04, P30, P31, P33, P34, P36, P46
Alexandra **Jungová** P09, P11, P12, P13, P50
Tomáš **Jurček** P07
Petra **Jurčíková** S05
Tereza **Jurkova** P08
Monika **Kaisrlíková** P31, P33, P34
Tomáš **Kalina** P05, P06
Shruti **Kapoor** O04
Veronika **Kapustová** O06
Michal **Karas** P07, P08, P50, P51
Michal **Kaščák** P10
Dmitry **Kazantsev** P17, O01
Alla **Keyzner** P49
Dong-Wook **Kim** O04
Hana **Klamova** P05, P07, P08
Pavel **Klener** P06, P17, P19, P20
Robin **Klieber** P45
Juraj **Kokavec** P32
Matúš **Kolárik** P39
Michal **Kolář** P04
Marcel **Koňařík** S02, S07
Eva **Konířová** P52
Nataša **Kopálová** O02
Kateřina **Kopečková** P22
Jana **Kopečná** P14
Pavla **Kořalková** P34
Jan **Kořen** O02, P19, P20
Zdeněk **Kořístek** P42
Sladjana **Kosanovic** O09
Martin **Kostovčík** P24
Klára **Kostovčíková** P24
Lenka **Košťálová** O08
Radana **Kotalová** P23
Jana **Kotašková** P14, P25, P35
Karel **Koubský** P23
Tomáš **Kozák** P22
Alexandra **Kredátusová** P15
Marta **Krejčí** P09
Zdeněk **Krejčík** P33, P34
Jitka **Krizkova** P06
Justina **Krotka** P38
Manuela **Krumbholz** P38
Jitka **Křížková** O05, P05
Jan **Kubovčiak** P04
Kateřina **Kuglerová** P47
David **Kundrát** P31, P33, P34
Simona **Kureková** P02
Terézia **Kurucová** O07
Maria **Kuzmina** O09, P01
Miloslav **Kverka** P24
Anežka **Kvetková** P07
Lukáš **Lambert** P21
Adam **Láznička** O05, P05
Zuzana **Leľová** S09
Zuzana **Lenertová** P31, P33, P34
Halka **Lhotská** P30
Libuse **Lizcova** P12, P30
Elza **Lomaia** O04
Marie **Lukášová** P15
Julius **Lukes** O11
Daniel **Lysák** O08, P31, P45, P50, P51, P53, P54
Diana **Macečková** P45
Carlos Eduardo Madureira **Trufen** P04
Kateřina Machová-**Poláková** O05, P06, P07, P08, P38, P41, P43

Alba Maiques-**Diaz** O08
Vladimír **Maisnar** P09, P11, P12, P13
Jitka **Malčíková** O07, P26
Josef **Malý** P28
Veronika **Mančíková** P26
Andrea **Marečková** P25, P35
Iuri **Marinov** P31, P47, P48
Rolf **Marschalek** O11, P38
Jose I. Martin-**Subero** O08
Michal **Masár** O02, P19, P20
Eva **Mašínová** P47
Táňa **Matoušková** S05, S06
Jiří **Mayer** O04, O08, P07
Ester **Mejstříková** P23
Iveta **Mendlíková** P46
Markus **Metzler** P38
Claus **Meyer** O11, P38
Jana **Mihályová** P49
Jozef **Michalka** O02
Romana **Mikyskova** O09
Mirko **Milosevic** O10
Jiří **Minařík** E03, P09, P11, P12, P13
Ľubomír **Minařík** P36, P37
Gabriela Mladonická **Pavlasová** O08
Heidi **Mócziková** P18, P22
Martin **Modrák** P23
Marek **Mráz** O08
Ludmila **Muroňová** O06, P11
Markéta **Nádeníková** P47
Veronika **Navrkalová** P25
Andrea **Nečasová** ES05
Zbynek **Novak** O11
Martin **Novák** P11
Vendula **Novosadová** P04
Soňa **Novotná** S05, S06
Iva **Ondečková** P24
Laura **Ondrišová** O08
Eva **Ondroušková** P14, P29
Jan **Oppelt** O08
Keren **Osman** P49
Pavel **Ostašov** P45
Pavel **Otáhal** O12
Anna **Panovská** O08, P26, P29
Tomáš **Papajík** P07, P08, P15
Iveta **Paurova** P51
Petr **Pavlíček** P09, P12, P13
Lenka **Pavlistova** P12, P30
Lenka **Pavlištová** P12, P30, P46
Nataliia **Pavliuchenko** P01
Šárka **Pavlová** O07, P26, P35
Pavla **Pecherková** P41, P42
Michaela **Pešová** P26
Jiřina **Peter** S04
Jiří **Petrák** P17
Tomáš **Pika** P09, P12, P13
Kristýna **Pimková** P32
Jan **Pirnos** P22
Radek **Plachý** P53
Karla **Plevová** O08
Dariusz **Plewczynski** O10
Hana **Plonková** O06, P11
Jana **Pokorna** O09
Eva **Pokorná** O05
Helena **Poláčková** P36
Eva **Polášková** P47, P48
Kamila **Polgárová** E11
Václava **Polívková** O05, P05, P41, P43
Tereza **Popková** O06, P09, P11
Jakub **Porc** P25
Šárka **Pospíšilová** O07, O08, P26, P35, P43
Dagmar **Pospíšilová** P02
Lenka **Pospíšilová** P09
Eliška **Potůčková** P39
Luděk **Pour** P09, P11, P12, P13, P14
Tomáš **Procházka** P31, P50
Jan **Procházka** P04
Vít **Procházka** P15, P18, P22
Jiřina **Procházková** P07
Michaela **Příhodová** ES01
Robert **Pytlík** P22
Sara **Quenet** O04
Markéta **Racková** P23
Jakub **Radocha** P09, P11, P12, P13
Lenka **Radová** O07
Šárka **Ransdorfová** P31, P46
Tomáš **Reigl** P25
Milan **Reinis** O09
Hana **Remešová** P47, P48
Irina Ribeiro **Bas** O10
Shambavi **Richard** P49
Jakub **Rohlena** O10
Katerina **Rohlenova** O10
Kristina **Rochlová** P46
Adriana **Rossi** P49
Petra **Rozsívalová** P28, S02, S03
Kateřina **Rusinová** ES06
Johana **Řeháková** P24
Michaela **Řehounková** P27
Vladimíra **Řezáčová** P11
Lucie **Říhová** P11
Giuseppe **Saglio** O04
Hana **Sahinbegovic** O06
Kristína **Sakmárová** P23
Radislav **Sedláček** P04
Lukas **Semerad** P08
Pavel **Semerák** P05, P06
Jana **Seňavová** P24
Filip **Schramm** S08, S09
Justina **Skorepova** O11
Ivana **Skoumalova** P07, P08
Tomas **Smazik** P06

Petr **Smíšek** P23
Lukáš **Smolej** P27, P28
Slávka **Sotáková** P30, P36
Ondřej **Souček** P11
Olga **Součková** P17
Jan **Soukup** P09
Dana **Sovilj** P17
Ivan **Spicka** P12
Jiri **Sramek** P51
Dana **Srbová** P05, P07, P08
Kateřina Staňo **Kozubík** P43
Júlia **Starková** P39, P40
Jan **Starý** E06, O11, P38
Lucie **Stefflová** P47, P48
Kateřina **Steinerová** P18, P22, P50, P53, P54
Lukáš **Stejskal** P07, P08
Tomáš **Stopka** P30, P32, P36, P37
Jan **Straub** P09, P11, P12, P13
Pavla **Suchánková** O05, P05
Martina **Suková** E13, P23
Monali **Sura** O04
Rosemary **Sutton** P38
Michael **Svatoň** BP02
Adam **Svobodník** P07
Karla **Svobodova** P12, P30
Petra **Svozílková** P24
Alice **Sýkorová** P18, P22
Jana **Szabová** P47
Tomáš **Szotkowski** P42
Lucie **Šafrhansová** P39, P40
Cyril **Šálek** P05, P07, P41, P42, P43, P47, P48
David **Šálek** O02, P22
Václav **Šeda** O08
Tereza **Ševčíková** O06, P11
Michal **Šimíček** O06
Martin **Šimkovič** O08, P27, P28
Michaela **Šímová** P04
Petra **Šmuhařová** P29
Martin **Špaček** P11
Ivan **Špička** P09, P12, P13
Iva **Šplíchalová** P04
Jiří **Šrámek** P50
Lucie **Šrámková** O11, P23, P38
Markéta Šťastná **Marková** P05
Radka **Štěpánová** P07
Jiří **Štika** P41, P43
Martin **Štork** P11, P12, P13, P14
Karel **Švojgr** S08, S09
Veronika **Švubová** P47
Markéta **Tenglerová** P24
Daniel **Tennant** P39, P40
Dominik **Toman** S02
Jan **Trka** O11, P05, P38, P39, P40, P41
Marek **Trněný** E01, O01, O02, P17, P18, P19, P20, P21, P24
Marie **Trnková** P52
Iva **Trsová** P31, P33, P34
Anna **Turkina** O04
Liliana **Tušková** P17
Blanka **Vacková** P52
Marie **Valeriánová** P46
Karolina **Vanickova** O09, O10
Maryna **Vasylkivska** P39, P40
Jana **Vedrová** S02, S03
Pavlína **Vejsadová** S08, S09
Ondřej **Venglář** O06, P11
Jitka **Veselá** P31, P33
Jana **Víchová** S08, S09
Pavel **Vodárek** P27, P28
Prokop **Vodička** O02, P18, P19, P20, P21
Petra **Vodičková** S01
Jaroslava **Voglova** P07, P08
Hana **Votavová** P31, P34
Lucia **Vrablova** P08
Jan **Vrana** O06
Milena **Vraná** P53
Filip **Vrbacký** O08, P27
Jana **Vrbova** P51
Zuzana **Vrzalová** P41, P43
Monika **Wagnerová** P21
Barbora **Weinbergerová** P07, P35
Lucie **Winkowska** O11, P38
Asumi **Yokota** O10
Irena **Závadová** ES06
Zuzana **Zemanová** P12, P30, P36, P37, P46
Jakub **Zieg** P23
Magdaléna Zikmundová **Klánová** P18, P19, P20, O01, O02, P18, P19, P20
David **Zogala** P21
Jan **Zuna** O11, P05, P38, P41
Martina **Zwyrtková** P39
Daniela **Žáčková** P07, P08
Pavel **Žák** P07, P08
Markéta **Žaliová** O11, P38, P05, P39, P41
Vladimír **Židlík** O06
David **Žihala** O06, P11
Hana **Žižková** P07, P08

Vysvětlivky:

E = edukační sdělení
O = ústní sdělení
P = posterová sdělení
S = ošetřovatelská sdělení - varia
ES = ošetřovatelská sdělení - edukace
BP = výběr z nejlepších publikací

VŠEOBECNÉ INFORMACE

MÍSTO KONÁNÍ KONFERENCE

24. pražské hematologické dny – HEMATOLOGIE 2024
se uskuteční v Clarion Congress Hotel Prague.

Adresa:
Freyova 33
190 00 Praha 9
www.clarioncongresshotelprague.com/cs

Čtyřhvězdičkový Clarion Congress Hotel Prague se nachází na Praze 9 ve Vysočanech, přímo na trase linky B Vysočanská. Od historického centra Prahy je vzdálen pouhých 15 minut jízdy městskou hromadnou dopravou. Hotel je výborně dostupný jak MHD, tak i automobilem, který je možné zaparkovat na hotelovém parkovišti.



REGISTRACE

Po celou dobu konference je registrace umístěna ve vstupním foyer ve 3 patře hotelu.

Registrační přepážka bude otevřena v následujících časech:

středa 17. 1. 2024	8:30 – 19:00 hodin
čtvrtek 18. 1. 2024	7:30 - 19:00 hodin
pátek 19. 1. 2024	8:00 - 13:30 hodin

Registrační poplatky na místě:

Lékař, VŠ	2.500 Kč
NLZP (všeobecná sestra, laborant)	900 Kč
Student, důchodce	700 Kč
Aktivní účastníci (prezentující autoři)	zdarma
VIP host, výbor, čestný člen ČHS	zdarma

Veškeré platby na místě bude možné provést pouze v českých korunách.

Registrační poplatek zahrnuje:

* vstup na odborný program během celé konference
* kongresovou tašku s materiály
* volný vstup na výstavu firem
* účast na posterové sekci s občerstvením
* občerstvení během přestávek, obědy, večeře v rámci posterové sekce dne 18. 1. 2024

CERTIFIKÁTY

Akreditovaná akce systému celoživotního vzdělávání je garantována ČLK a hodnocena 18 kreditními body. Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.
Pro NLZP je akce garantována ČAS.

Potvrzení o účasti, certifikáty ČLK a ČAS budou zaslány elektronicky do 14 dnů po skončení konference.

STRAVOVÁNÍ

Kávové přestávky:	Obědy:	Společenský večer:
foyer konferenčních sálů, sál Meridian	hotelová restaurace Veduta (2. patro) Obědy budou vydávány: čtvrtek 18. 1. 2024 / pátek 19. 1. 2024 v určených časech	restaurace Veduta (2.patro), středa 17. 1. 2024 od 19:30 hodin

Každý registrovaný účastník obdrží v kongresové tašce 2 obědové lístky.

JMENOVKY

Každý účastník konference včetně vystavovatelů obdrží při registraci jmenovku, která ho opravňuje ke vstupu do daných prostor.

Barvy jmenovek:

Červená	Modrá	Žlutá	Hnědá	Šedá
lékař, VŠ	NLZP (všeobecná sestra, laborant)	VIP, čestní členové, hosté kongresu	vystavovatelé	organizační tým

Bez jmenovky nebude vstup povolen – při ztrátě bude vystavena kopie jmenovky proti úhradě 300 Kč.

DOPRAVA

Clarion Congress Hotel je snadno dostupný linkou B metra (žlutá linka) do **stanice Vysočanská**.
Bližší informace o dopravě v Praze najdete na www.dpp.cz

PARKOVÁNÍ

Parkování není zahrnuto v registračním poplatku a náklady na něj si hradí každý účastník sám. Nákupní galerie Fenix disponuje 600 místy.
Parkování zdarma: 3 hodiny během týdne a 5 hodin o víkendu.
K parkování je možné využít hotelové garáže, PATRO -3 (značeno jako P2). Bližší informace na registrační přepážce.

SPOLEČENSKÝ PROGRAM

STŘEDA 17. 1. 2024

19:30 Společenský večer s rautem

(Clarion Congress Hotel Prague, restaurace Veduta)

Vstupné není zahrnuto v registračním poplatku. Vstupenky k zakoupení u registrace.
Cena vstupenky: 800 Kč / os.

Veškeré náklady na konání společenského večera budou hrazeny výhradně z prostředků získaných prodejem vstupenek na tuto akci, nikoliv ze sponzorství partnerů kongresu.

INFORMACE K AKTIVNÍ ÚČASTI

Jednací jazyk

Jednacím jazykem konference bude čeština, slovenština a angličtina (bez simultánního překladu).

Informace pro přednášející

Přednášky prezentované přes PC (dataprojektor) je nezbytné předat na USB flash. Přednášky můžete předávat technikům ve Vašem přednáškovém sále **od středy 17. 1. 2024 od 10:00 hodin, nejpozději 60 minut před zahájením programu vašeho přednáškového bloku,** jinak nemůžeme garantovat bezproblémový průběh Vaší prezentace.
Média si, prosím, vyzvedněte po ukončení Vašeho programového bloku.

POSTERY

Postery budou umístěny na panelech o maximálním rozměru 200 cm (šířka) x 200 cm (výška), v sále Meridian (3. patro).
Posterové tabule budou označeny čísly, které odpovídají posterové části programu (P01 – P54).
Postery budou vystaveny po celou dobu konání konference.
Instalace posterů: středa 17. 1. 2024 od 10:00 hod.
Deinstalace posterů: pátek 19. 1. 2024 po 13:30 hod.
Pomůcky k instalaci budou k dispozici v prostoru posterové sekce.

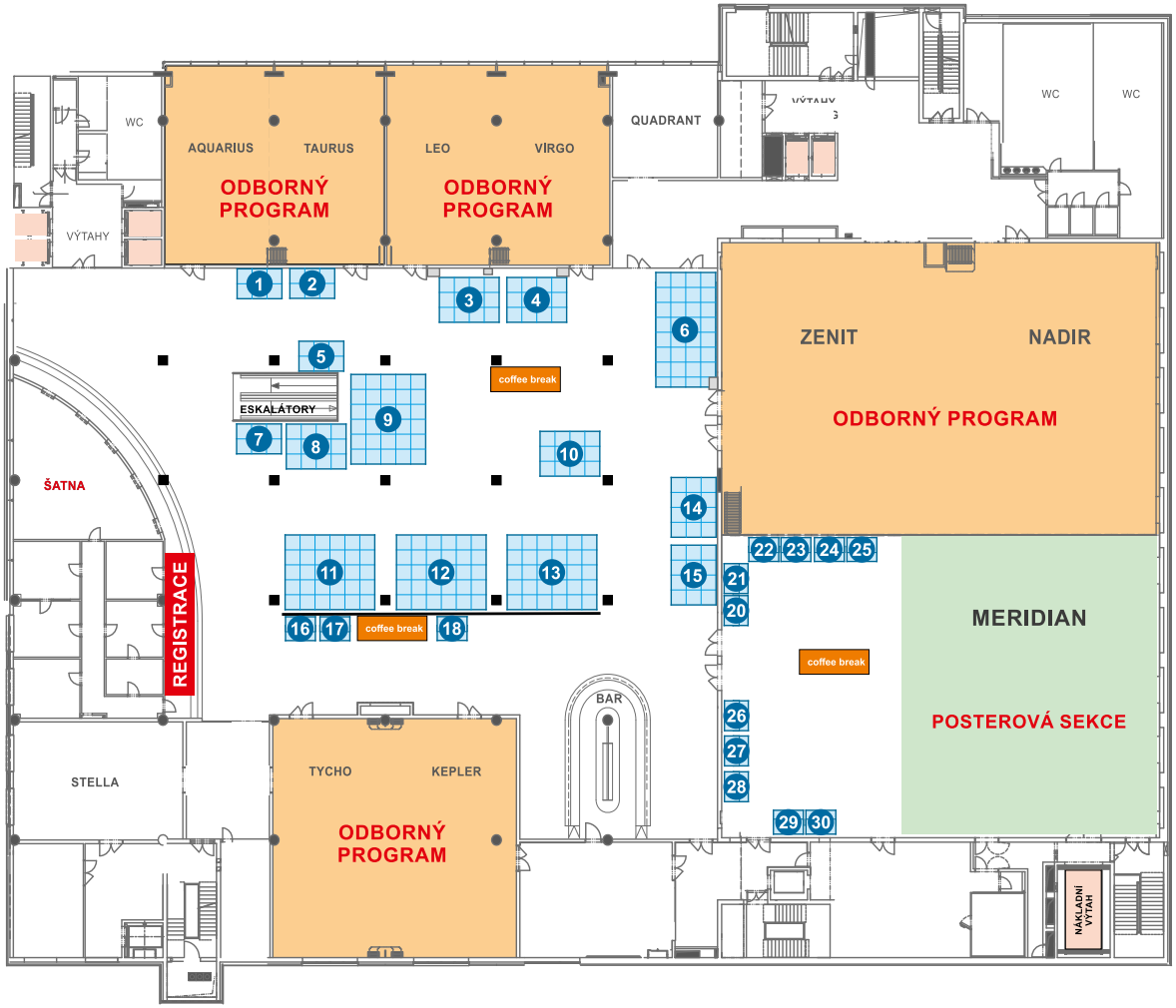
V rámci posterové sekce bude organizována řízená diskuse.

Prosíme autory sdělení, aby byli přítomni u svého posteru během celé doby vymezené k diskusi:
ve čtvrtek 18. 1. 2024 od 18:15 do 19:15 hod. (sál Meridian).

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Sborník neprošel jazykovou úpravou.
Autoři odpovídají za obsahovou i formální stránku svého příspěvku.

PLÁN PROSTOR A VÝSTAVY



Legenda k plánku výstavní plochy

1. AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
   Member of the AOP Health Group
2. CSL BEHRING s.r.o.
3. ROCHE s.r.o.
4. SERVIER s.r.o.
5. Sanofi s.r.o.
6. Gilead Sciences s.r.o.
7. Astellas Pharma s.r.o.
8. Amgen s.r.o.
9. Novartis s.r.o.
10. Swixx Biopharma s.r.o.
11. AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
12. Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
13. Janssen-Cilag s.r.o.
14. Pfizer, spol. s r.o.
15. AbbVie s.r.o.
16. BIOMEDICA ČS, s.r.o.
17. DIAGNOSTIKA, s.r.o.
18. SARSTEDT spol. s r.o.
20. Miltenyi Biomedicine GmbH
21. Zentiva, k.s.
22. Grifols s.r.o.
23. Octapharma CZ s.r.o.
24. Sandoz s.r.o.
25. ELI LILLY ČR, s.r.o.
26. Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
27. GlaxoSmithKline, s.r.o.
28. Steiner, s.r.o.
29. Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
30. HEMATOLOGIE-online.cz

GENERÁLNÍ PARTNEŘI

AstraZeneca

Bristol Myers Squibb™

GILEAD
Creating Possible

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

NOVARTIS

HLAVNÍ PARTNEŘI

abbvie

AMGEN®

Pfizer

Roche

SERVIER
moved by you

Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

PARTNEŘI

AOP HEALTH
astellas
CSL Behring
sanofi

VYSTAVOVATELÉ

BIOMEDICA
diagnostika klinická laboratoř
Lilly
GSK
GRIFOLS
Miltenyi Biomedicine
octapharma
SANDOZ
SARSTEDT
sobi rare strength
STEINER
Takeda
ZENTIVA

Mediální partneři

HEMATOLOGIE-online.cz
Konzultační a vzdělávací portál pro lékaře
Hematozpravodaj
MEDICÍNA
we make media
WORLD MEDNET

VŠEM PARTNERŮM A VYSTAVOVATELŮM DĚKUJEME ZA ÚČAST A PODPORU!

BTK inhibitor 2. generace[1]

CALQUENCE® Sebevědomá volba

CALQUENCE®
(akalabrutinib) 100 mg potahované tablety



Prokázána dlouhodobá účinnost[2–6]

Vysoká BTKi selektivita[7,8]

Příznivý bezpečnostní profil, včetně kardiovaskulárních komplikací[4,9–11]

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU CALQUENCE® 100 mg potahované tablety

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg akalabrutinibu (jako akalabrutinib-maleinát). **Terapeutické indikace:** v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukemií (CLL); v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukemií (CLL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání:** léčbu musí zahajovat a vést lékař, který má zkušenosti s léčbou protinádorovými léčivými přípravky. Doporučená dávka je 100 mg akalabrutinibu dvakrát denně (celková denní dávka 200 mg). Informace o dávkování obinutuzumabu viz. informace o přípravku pro doporučené dávkování obinutuzumabu. Dávkový interval je přibližně 12 hodin. Přípravek Calquence je určen k perorálnímu podání. Detailní informace o dávkování viz. Souhrn informací o přípravku Calquence (SmPC). **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění** u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem: Krvácení: možnost výskytu závažné krvácivé příhody včetně krvácení do centrálního nervového systému a gastrointestinálního krvácení, některé s fatálním následkem. Tyto příhody se objevily jak u pacientů s trombocytopenií, tak bez trombocytopenie. Celkově byly krvácivé příhody méně závažné, včetně modřin nebo petechií. Je-li z lékařského hlediska nutné souběžné užívání je třeba při používání antitrombotik zvážit další monitorování pacientů kvůli známkám krvácení. Warfarin nebo další antagonisté vitaminu K se nemají podávat souběžně s přípravkem Calquence. Je třeba zvážit přínos a riziko přerušení užívání přípravku Calquence alespoň 3 dny před chirurgickým zákrokem a 3 dny po chirurgickém zákroku. Infekce: možnost výskytu závažné infekce (bakteriální, virové nebo mykotické), včetně fatálních případů. Tyto infekce se objevily především v nepřítomnosti neutropenie stupně 3 nebo 4, neutropenická infekce byla hlášena u 1,9 % všech pacientů. Objevily se infekce způsobené reaktivací viru hepatitidy B (HBV) a viru herpes zoster (HZV), aspergilóza a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Reaktivace viru: byly zaznamenány případy reaktivace viru hepatitidy B. Stav hepatitidy B (HBV) musí být zjištěn před zahájením léčby a u pacientů s pozitivním sérologickým nálezem hepatitidy B, musí být před začátkem léčby provedena konzultace s hepatologem a pacient musí být monitorován a ošetřován v souladu s místními lékařskými standardy pro prevenci reaktivace hepatitidy B. V návaznosti na užívání přípravku Calquence v kontextu s předchozí nebo souběžnou imunosupresivní léčbou byly zaznamenány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), včetně fatálních případů. U pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo symptomy musí lékaři vzít PML v úvahu a při podezření na PML musí být provedena příslušná diagnostická hodnocení a léčba přípravkem Calquence musí být pozastavena až do vyloučení PML. Je třeba zvážit profylaxi v souladu se standardní péčí o pacienty se zvýšeným rizikem oportunních infekcí. Cytopenie: možnost výskytu cytopenie stupně 3 nebo 4, včetně neutropenie, anémie nebo trombocytopenie. Je třeba sledovat krevní obraz. Další primární malignity: možnost výskytu další primární malignity, včetně kožních a mimokožních karcinomů. Případy kožních karcinomů byly hlášeny často. Pacienty je třeba sledovat z důvodu možnosti vzniku kožního karcinomu a poučit pacienty o ochraně před slunečním zářením. Atriální fibrilace: možnost výskytu atriální fibrilace/flutter. Pacienty je třeba sledovat kvůli symptomům (např. palpitace, závrať, synkopa, bolest na hrudi, dušnost) a zajistit vyšetření EKG. U pacientů, u nichž se během léčby vyvinou atriální fibrilace, musí být provedeno důkladné zhodnocení rizika tromboembolické nemoci. **Interakce:** bližší informace viz bod 4.2 SmPC. Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A s přípravkem Calquence může vést ke zvýšené expozici akalabrutinibu a následně k zvýšení rizika toxicity. Jestliže silné inhibitory CYP3A/P-gp (např. ketokonazol, konivaptan, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) budou užívány krátkodobě, je třeba přerušit léčbu přípravkem Calquence. Souběžné podávání s induktory CYP3A může naopak vést ke snížené expozici akalabrutinibu a následně k riziku nedostatečné účinnosti. Je třeba vyloučit souběžné užívání přípravku se silnými induktory CYP3A (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin). Pokud budou tyto inhibitory užívány krátkodobě (např. antiinfektiva do 7 dnů), je třeba léčbu přerušit. Je třeba vyloučit souběžné podávání s třezalkou tečkovanou, která může nepředvídatelně snižovat plazmatické koncentrace akalabrutinibu. Léčivé přípravky snižující množství žaludeční kyseliny: Tablety akalabrutinibu lze podávat souběžně s látkami snižujícími žaludeční kyseliny (inhibitory protonové pumpy, antagonisté H2-receptorů, antacida). Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem Calquence: je třeba dbát opatrnosti při souběžném podávání akalabrutinibu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím podávanými perorálně (např. cyklosporin, ergotamin, pimozid). Souběžné podávání akalabrutinibu se substráty CYP1A2 (např. teofylin, kofein) může vést ke snížené expozici. Akalabrutinib může zvyšovat expozici souběžně podávaných substrátů BCRP (např. methotrexát) inhibicí střevního BCRP. Pacienti souběžně užívající další léčivé přípravky, jejichž eliminace závisí na MATE1 (např. metformin), musí být sledováni kvůli známkám změněné snášenlivosti způsobené zvýšenou expozicí souběžné medikace během užívání přípravku Calquence. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Calquence na lidskou fertilitu. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění během užívání přípravku Calquence. Jestliže klinický stav ženy nevyžaduje léčbu akalabrutinibem, přípravek Calquence se během těhotenství nesmí užívat. Kojícím ženám je doporučeno nekojit během léčby přípravkem Calquence a 2 dny po užití poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Ve skupině pacientů léčených přípravkem Calquence v monoterapii byly mezi nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně zaznamenány infekce (66,7 %), bolest hlavy (37,8 %), průjem (36,7 %), tvorba modřin (34,1 %), muskuloskeletální bolest (33,1 %), nauzea (21,7 %), únava (21,3 %), kašel (21 %) a vyrážka (20,3 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly infekce (17,6 %), leukopenie (14,3 %), neutropenie (14,2 %) a anémie (7,8 %). K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 9,3 % pacientů, nejčastěji z důvodů pneumonie, trombocytopenie a průjmu. Snížení dávky bylo zaznamenáno u 4,2 % pacientů, nejčastěji z důvodu reaktivace hepatitidy B, sepse a průjmu. Ve skupině pacientů léčených přípravkem Calquence v rámci kombinované terapie byly mezi nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně hlášeny infekce (74 %), muskuloskeletální bolest (44,8 %), průjem (43,9 %), bolest hlavy (43 %), leukopenie (31,8 %), neutropenie (31,8 %), kašel (30,5 %), únava (30,5 %), bolest kloubů (26,9 %), nauzea (26,9 %), závratě (23,8 %) a zácpa (20,2 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku stupně ≥ 3 byly leukopenie (30 %), neutropenie (30 %), infekce (21,5 %), trombocytopenie (9 %) a anémie (5,8 %). K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 10,8 % pacientů, nejčastěji z důvodů pneumonie, trombocytopenie a průjmu. Snížení dávky bylo zaznamenáno u 6,7 % pacientů, nejčastěji z důvodu neutropenie, průjmu a zvracení. Mezi pacienty ≥ 65 let a mladšími nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Balení přípravku:** Al/Al blistr se symboly slunce/měsíce obsahující 6 nebo 8 tvrdých tobolek. Krabička s obsahem 56 nebo 60 tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/20/1479/001; EU/1/20/1479/002. **Datum registrace:** 5. 11. 2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 16. 8. 2023. **Referenční číslo dokumentu:** 16082023API.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Akalabrutinib v monoterapii je hrazen u dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázaná mutace TP53 nebo del17p. Přípravek je hrazen do progrese onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity. Pacienti nesmějí být souběžně léčeni warfarinem ani silnými inhibitory CYP3A/P-gp. U ostatních registrovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.

Reference: 1. Wen T. et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. Leukemia 2021; 35:312-332. https://doi.org/10.1038/s41375-020-01072-6. **2.** Sharman et al. 2020 Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet;395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2. **3.** Sharman JP, et al. Acalabrutinib ±Obinutuzumab vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 5-Year Follow-Up of ELEVATE-TN. EHA 2022 Poster 7539. **4.** Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. J Clin Oncol. Published online July 26, 2021. JCO.21.01210 and supplementary appendix. **5.** Ghia et al. 2020 ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol;38(25):2849-2861. doi: 10.1200/ JCO.19.03355. **6.** Ghia et al. Acalabrutinib vs Rituximab + Idelalisib or Bendamustine in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Aascend Results at ~4 Years of Follow/up. EHA 2022 Poster 668. **7.** Barf T, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. J Pharmacol Exp Ther. 2017;363:240–252. **8.** Herman SEM et al. The Bruton Tyrosin Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrate Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Cronic Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res. 2017; 23-2831-2841. Abbas et Wierda. Acalabrutinib: A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of B-Cell Malignancies. Front Oncol. 2021 May 14;11:66816. **9.** Danilov et Persky Incorporating acalabrutinib, a selective next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, into clinical practice for the treatment of haematological malignancies. Br J Haematol. 2021 Apr;193(1):15-25. **10.** Davids et al. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2021 Oct;62(10):2342-2351. **11.** Vitale et al. Targeted Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Utility of Acalabrutinib. Onco Targets Ther. 2021 Dec 29;14:5507-5519.

Registrovaná ochranná známka CALQUENCE je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2023 CZ-4042

AstraZeneca

ONUREG™ (azacitidine) potahované tablety

PERORÁLNÍ UDRŽOVACÍ LÉČBA AML V PRVNÍ LINII PROKAZATELNĚ PRODLUŽUJE CELKOVÉ PŘEŽITÍ[1]

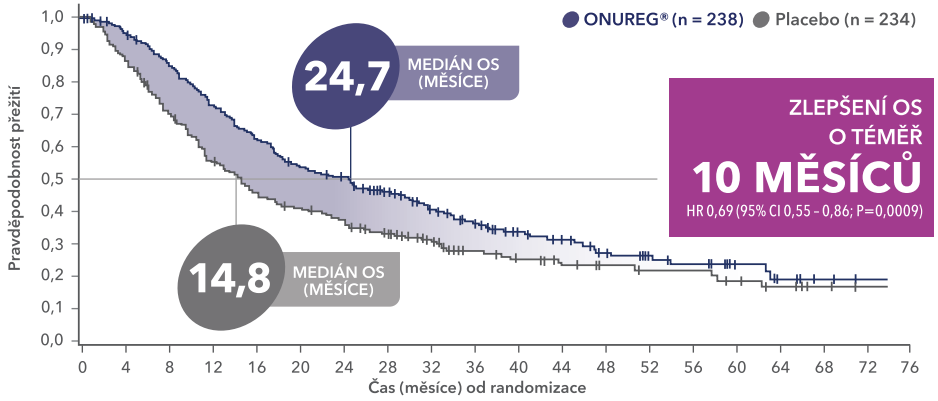
LÉČBA AML V NOVÉM SVĚTLE

Přípravek ONUREG™ je indikován k udržovací léčbě u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML), kteří po indukční léčbě s konsolidační léčbou nebo bez ní dosáhli kompletní remise (CR) nebo kompletní remise s nekompletní úpravou krevního obrazu (CRi), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

ONUREG™ prodlužuje medián celkového přežití (OS) téměř o 10 měsíců oproti placebu

u pacientů s AML v první remisi po indukční léčbě s konsolidací nebo bez ní[1]

CELKOVÉ PŘEŽITÍ VE STUDII QUAZAR® AML-0011



Počet pacientů v riziku																			
ONUREG®	238	224	200	168	147	124	115	98	75	59	44	35	26	22	16	15	6	5	1	0
Placebo	234	206	164	127	103	92	82	70	52	34	28	23	19	16	14	11	8	6	1	0

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku ONUREG®

CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik.

2011-CZ-2300004

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4
telefon: +420 221 016 111 | www.bms.com/cz

Bristol Myers Squibb™

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název léčivého přípravku: Onureg® 200 mg potahované tablety, Onureg® 300 mg potahované tablety. Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje azacitidinum 200 mg nebo 300 mg. **Indikace:** Udržovací léčba u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML), kteří po indukční léčbě s konsolidační léčbou nebo bez ní dosáhli kompletní remise (CR) nebo kompletní remise s nekompletní úpravou krevního obrazu (CRi), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 300 mg azacitidinu jednou denně. Každý cyklus tvoří 14denní léčebné období následované 14denním obdobím bez léčby (28denní léčebný cyklus). V léčbě se má pokračovat, dokud nebude v periferní krvi nebo kostní dřeni zjištěno max. 15 % blastů nebo do nepřijatelné toxicity. Přípravek Onureg se z důvodu rozdílů v expozici, dávce a režimu léčby nemá zaměňovat s injekčně podávaným azacitidinem. Před zahájením a v průběhu léčby je třeba vyšetřovat kompletní krevní obraz. Při relapsu onemocnění s 5 % až 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni je třeba zvážit prodloužení režimu dávkování ze 14 na 21 dnů opakovaného 28denního cyklu. Podávání dávek nemá v žádném 28denním období přesáhnout 21 dnů. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je třeba při výskytu nežádoucích účinků upravit dávku. Doporučení pro úpravu dávky při hematologických a nehematologických nežádoucích účincích viz Souhrn údajů o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Ke zvládání hematologické a gastrointestinální toxicity může být nezbytné přerušení léčby, snížení dávky či ukončení podávání přípravku. Pacienty je třeba upozornit, aby okamžitě hlásili výskyt horečky a časné projevy krvácení. Průjem je třeba léčit okamžitě. Během prvních 2 léčebných cyklů mají být 30 minut před každou dávkou podána antiemetika, která lze po 2 cyklech vynechat, neobjeví-li se nauzea a zvracení. Onureg je cytotoxický léčivý přípravek. Pokud se prášek z potahované tablety dostane do styku s kůží, je nutné pokožku okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou. Pokud se prášek dostane do styku se sliznicí, místo je nutné důkladně opláchnout vodou. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Při souběžném podání s jinými cytostatiky se doporučuje opatrnost, nelze vyloučit antagonistický, aditivní nebo synergický účinek. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Muži nesmí po dobu léčby počít dítě a během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie musí používat účinnou antikoncepci. Podávání v těhotenství (zejména v prvním trimestru) a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea, zvracení, průjem, neutropenie, únava/astenie, zácpa, trombocytopenie, bolest břicha, infekce dýchacích cest, artralgie, snížená chuť k jídlu, febrilní neutropenie, bolest zad, leukopenie, bolest v končetině a pneumonie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly febrilní neutropenie a pneumonie. Více informací viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Velikost balení:** 7 nebo 14 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1556/001-004. **Datum revize textu:** 12/2022.

Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je od 1.1.2023 hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci udržovací léčba dospělých pacientů s AML se středním či nepříznivým cytogenetickým rizikem, u nichž bylo prvoliniovou indukční léčbou dosaženo kompletní remise (s i bez kompletní úpravy krevního obrazu), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci HSCT nebo se rozhodli ji nepodstoupit, přičemž přípravek je hrazen do výskytu více než 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni nebo do neakceptovatelné toxicity (co nastane dříve). Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) http://www.ema.europa.eu nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.



TECVAYLI®▼
(teclistamab)

Revoluce v léčbě mnohočetného myelomu*

MOŽNOST ZMĚNY JE VE VAŠICH RUKÁCH[1]

Pro široké spektrum pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již byli léčeni třemi třídami léčiv** [2–4]

Ve své třídě první bispecifická protilátka proti BCMAxCD3 schopná přesměrování T-lymfocytů pro R/R MM[2–4]

Nyní možnost dávkování **jednou za 2 týdny**[2]

Vysoká účinnost[3,4]

ORR	≥CR	mPFS
63 %	**45,5 %**	pacientů, kteří dosáhli ≥CR§ **26,9** měsíce

Předvídatelný a zvládnutelný bezpečnostní profil[3,4]

Personalizované dávkování na váhu pacienta v subkutánním podání[2,3]

Určeno pouze pro zdravotnické odborníky.

CP-412393, Schváleno: 25. 9. 2023

Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky **Název přípravku a lékové formy:** TECVAYLI 10 mg/ml injekční roztok. TECVAYLI 90 mg/ml injekční roztok. **Léčivá látka:** Teklistamab. **Indikace:** Přípravek indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a při poslední terapii vykázali progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem TECVAYLI mají zahajovat a mají na ni dohlížet lékaři se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu. Přípravek TECVAYLI se má podávat ve zdravotnickém zařízení s odpovídajícím způsobem proškolenými zdravotníky a příslušným lékařským vybavením, aby bylo možno zvládnout závažné reakce, včetně syndromu z uvolnění cytokine (cytokine release syndrome, CRS) (viz bod 4.4). Před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávaném v postupném (step-up) dávkovacím schématu je třeba podat premedikační léčivé přípravky (viz níže). Přípravek TECVAYLI v step-up dávkovacím schématu se nemá podávat pacientům s aktivní infekcí (viz tabulka 3 a bod 4.4). Doporučené dávkovací schéma přípravku TECVAYLI je uvedeno v tabulce 1. Doporučené dávky přípravku TECVAYLI jsou 1,5 mg/kg subkutánní injekcí (s.c.) každý týden, jimž předcházejí step-up dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg. U pacientů, kteří dosáhli úplné nebo lepší léčebné odpovědi (kompletní remise CR nebo lepší) po dobu nejméně 6 měsíců, lze zvážit sníženou frekvenci dávkování 1,5 mg/kg subkutánně každé dva týdny (viz bod 5.1).Léčbu přípravkem TECVAYLI je nutno zahajovat podle step-up dávkovacího schématu uvedeného v tabulce 1, aby se snížila incidence a závažnost syndromu z uvolnění cytokinů. Kvůli riziku syndromu z uvolnění cytokinů musí být pacienti poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení a aby denně po dobu 48 hodin po podání všech dávek v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI sledovali známky a příznaky tohoto syndromu (viz bod 4.4). Nedodržení doporučených dávek nebo dávkovacího schématu při zahajování léčby nebo při opětovném zahájení léčby po zpoždění dávek může vést ke zvýšené četnosti a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s mechanismem účinku, zejména syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4). Pacienti se mají léčit přípravkem TECVAYLI do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. V rámci step-up schématu podávání přípravku TECVAYLI (viz tabulka 1) se 1 až 3 hodiny před každou dávkou musí podat následující premedikační léčivé přípravky, aby se snížilo riziko syndromu z uvolnění cytokinů (viz body 4.4 a 4.8). U pediatrické populace nemá přípravek TECVAYLI při léčbě mnohočetného myelomu žádné relevantní použití. Starší osoby (65 let a starší) Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). Přípravek TECVAYLI je určen pouze k subkutánnímu podání. Více viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně život ohrožujících a fatálních reakcí. Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat, výčet tím však není omezen, horečku, hypoxii, zimnici, hypotenzi, tachykardii, bolest hlavy a zvýšené jaterní enzymy. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, syndrom dechové tísně dospělých, neurologickou toxicitu, selhání ledvin a/nebo jater a diseminovanou intravaskulární koagulaci. Ke snížení rizika CRS je třeba léčbu přípravkem TECVAYLI zahajovat podle step-up dávkovacího schématu. Ke snížení rizika CRS se mají před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávanou v step-up dávkovacím schématu podat premedikační léčivé přípravky (kortikosteroidy, antihistaminikum a antipyretika) (viz bod 4.2). Následující pacienti mají být poučeni, aby setrvávali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni každý den po dobu 48 hodin: • pokud pacient dostal jakoukoli dávku přípravku TECVAYLI v rámci step-up dávkovacího schématu (ohledně CRS). • pokud pacient dostal přípravek TECVAYLI poté, co měl CRS stupně 2 nebo vyššího. Pacientům, u kterých se po předchozí dávce vyvine CRS, mají být před další dávkou přípravku TECVAYLI podány premedikační léčivé přípravky. Po léčbě přípravkem TECVAYLI se mohou objevit závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Pacienty je třeba během léčby sledovat s ohledem na známky nebo příznaky neurologických toxicit a bezodkladně léčit. Pacienty je nutno poučit, aby v případě výskytu známek nebo příznaků neurologické toxicity vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně ICANS, mají být pacienti ihned vyšetřeni a léčeni podle závažnosti. Pacienti, u kterých se po předchozí dávce přípravku TECVAYLI vyvine ICANS stupně 2 nebo vyššího, nebo u kterých dojde k prvnímu výskytu ICANS stupně 3, musí být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají u nich být denně po dobu 48 hodin sledovány známky a příznaky tohoto syndromu. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální infekce (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem TECVAYLI se objevily nové virové infekce nebo došlo k reaktivaci virových infekcí. Během léčby přípravkem TECVAYLI se rovněž objevila progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Před léčbou a během léčby přípravkem TECVAYLI je nutno pacienty sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a příslušně je léčit. Podle pokynů pracoviště je nutno podávat profylaktické antimikrobiální látky. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byla hlášena hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8). Imunitní odpověď na vakcíny může být během podávání přípravku TECVAYLI snížena. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem TECVAYLI nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 4 týdny před zahájením léčby, během léčby a nejméně 4 týdny po skončení léčby. U pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, byla hlášena neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8). Více viz SmPC. **Interakce:** S přípravkem TECVAYLI nebyly provedeny žádné studie interakcí. Počáteční uvolnění cytokinů spojené s nasazením léčby přípravkem TECVAYLI může suprimovat enzymy CYP450. Nejvyšší riziko interakcí se očekává na období od zahájení step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI do 7 dní po první udržovací dávce nebo během příhody CRS. U pacientů, kteří jsou současně léčeni substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, se má v tomto období sledovat toxicita nebo koncentrace léčivého přípravku (např. cyklosporinu). Dávka současně podávaného léčivého přípravku se má podle potřeby upravit. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem TECVAYLI je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 5 měsíců po poslední dávce přípravku TECVAYLI používat účinnou antikoncepci. O použití teklistamabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje ani údaje získané na zvířatech, aby bylo možno vyhodnotit riziko teklistamabu v těhotenství. Je známo, že lidský IgG prostupuje po prvním trimestru těhotenství placentou. Proto má teklistamab, což je humanizovaná protilátka založená na IgG4, potenciál být přenášen z matky do vyvíjejícího se plodu. Přípravek TECVAYLI se u těhotných žen nedoporučuje. Přípravek TECVAYLI je spojen s hypogamaglobulinemií, proto je nutno u novorozenců matek léčených přípravkem TECVAYLI zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů. Není známo, zda se teklistamab vylučuje do lidského mléka nebo mléka zvířat, zda ovlivňuje kojence nebo tvorbu mléka. Kvůli potenciálu k závažným nežádoucím účinkům přípravku TECVAYLI u kojenců je nutno pacientky poučit, aby během léčby přípravkem TECVAYLI a nejméně tři měsíce po poslední dávce nekojily. O účinku teklistamabu na fertilitu nejsou žádné údaje. Účinky teklistamabu na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TECVAYLI má na schopnost řídit a obsluhovat stroje velký vliv. V důsledku potenciálu k ICANS jsou pacienti léčení přípravkem TECVAYLI ohroženi sníženou úrovní vědomí (viz bod 4.8). Pacienty je nutno poučit, aby se během step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI a 48 hodin po jeho dokončení a v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků vyhýbali řízení dopravních prostředků a obsluze těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů (tabulka 1) (viz bod 4.2 a bod 4.4). **Nežádoucí účinky:** U pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně hypogamaglobulinemie (75 %), syndrom z uvolnění cytokinů (72 %), neutropenie (71 %), anemie (55 %), muskuloskeletální bolest (52 %), únava (41 %), trombocytopenie (40 %), reakce v místě injekce (38 %), infekce horních cest dýchacích (37 %), lymfopenie (35 %), průjem (28 %), pneumonie (28 %), nauzea (27 %), pyrexie (27 %), bolest hlavy (24 %), kašel (24 %), zácpa (21 %) a bolest (21 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 65 % pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, včetně pneumonie (16 %), COVID-19 (15 %), syndromu z uvolnění cytokinů (8 %), sepse (7 %), pyrexie (5 %), muskuloskeletální bolesti (5 %), akutního poškození ledvin (4,8 %), průjmu (3,0 %), celulitidy (2,4 %), hypoxie (2,4 %), febrilní neutropenie (2,4 %) a encefalopatie (2,4 %). Více viz SmPC. **Předávkování:** Maximální tolerovaná dávka teklistamabu nebyla stanovena. V klinických studiích byly podávány dávky až 6 mg/kg. Při předávkování je nutno pacienta sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků, přičemž ihned musí být nasazena příslušná léčba. **Název a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml), EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml). **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Doba použitelnosti 18 měsíců. **Velikost balení:** 3 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 30 mg teklistamabu (10 mg/ml). Velikost balení je 1 injekční lahvička. 1,7 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 153 mg teklistamabu (90 mg/ml). Velikost balení je 1 injekční lahvička. **Datum poslední revize textu:** 16.08.2023 **Výdej a úhrada léčivého přípravku:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

SmPC je dostupné na vyžádání na adrese: **Janssen-Cilag s.r.o.,** Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice; tel.: +420 227 012 227; **www.janssen.com/czech**

BCMA, antigen zrání B-lymfocytů; CD, diferenciační skupina; R/R MM, relabující a refrakterní mnohočetný myelom, ORR, celková míra odpovědi; mPFS, medián přežití bez progrese; ORR, celková míra odpovědi; mPFS, medián přežití bez progrese.

1. Kumar S et al. Blood Cancer J 2022; 12:98.
2. Souhrn údajů o přípravku TECVAYLI® 08/2023.
3. Moreau P et al. N Engl J Med 2022; 387(6):495–505.
4. Niels WCJ van de Donk at al. Poster ASCO Annual Meeting; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual; # 8011.
5. Sunder-Plassmann V et al. Expert Opin Pharmacother 2022; doi: 10.1080/14656566.2022.2101362.

* Přípravek TECVAYLI® je moderní imunoterapie nové generace pro léčbu mnohočetného myelomu[5]

** Pacientů, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a při poslední terapii vykázali progresi onemocnění[2]

\+ Roztok připravený k použití pro subkutánní podání[2]

§ mPFS 11,6 měsíce pro celou populaci[3,4]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Je proto důležité hlásit jakékoliv podezření na nežádoucí účinky týkající se přípravku TECVAYLI®.

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson



SCEMBLIX® více než zdvojnásobil MMR v 96. týdnu (37,6 %) vs. bosutinib (15,8 %).[4]

Míra přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům byla téměř 4krát nižší u léčivého přípravku SCEMBLIX® v porovnání s bosutinibem.[1,4]

Výsledky studie ASCEMBL s 233 dospělými pacienty s Ph+ CML-CP, dříve léčených ≥2 TKI:
157 pacientů léčeno lékem SCEMBLIX® v dávce 40 mg dvakrát denně a 76 pacientů dostávalo bosutinib v dávce 500 mg jedenkrát denně, dokud nedošlo k nepřijatelné toxicitě nebo selhání léčby.[1]

INDIKACE léku SCEMBLIX® (asciminib) tablety[3]:
SCEMBLIX® je inhibitor kináz indikovaný k léčbě dospělých pacientů s chronickou myeloidní leukémií s pozitivním filadelfským chromozomem (Ph+ CML) v chronické fázi (CP), kteří byli dříve léčeni dvěma nebo více inhibitory tyrozinkináz (TKI).

Zkrácená informace o přípravku Scemblix® 20 mg potahované tablety Scemblix® 40 mg potahované tablety

Složení: *Léčivá látka:* asciminib 20 mg, asciminib 40 mg. **Indikace:** Přípravek Scemblix je indikován k léčbě dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi (Ph+ CML-CP), kteří byli dříve léčeni nejméně dvěma inhibitory tyrosinkinázy. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je 40 mg dvakrát denně v přibližně 12hodinových intervalech. Pokud dojde k vynechání dávky o méně než přibližně 6 hodin, je třeba dávku užít a další dávku užít podle plánu. Pokud dojde k vynechání dávky o více než přibližně 6 hodin, je třeba dávku vynechat a další dávku užít podle plánu. Asciminib má být trvale vysazen u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 20 mg dvakrát denně. Nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití asciminibu je třeba se vyhnout konzumaci jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky myelosuprese. Hladiny sérové lipázy a amylázy mají být během léčby asciminibem vyšetřovány měsíčně nebo dle klinické potřeby. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pankreatické toxicity. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba provádět častější sledování. Pokud je zvýšení sérové lipázy a amylázy doprovázeno abdominální bolestí, je třeba léčbu dočasně přerušit a zvážit vhodné diagnostické testy k vyloučení pankreatitidy. Před zahájením léčby asciminibem se doporučuje provést elektrokardiogram a dále v průběhu léčby dle klinické potřeby. Před užíváním asciminibu je třeba vyřešit hypokalémii a hypomagnezémii a vše během léčby sledovat dle klinické potřeby. Během léčby asciminibem má být hypertenze a další kardiovaskulární rizikové faktory pravidelně monitorovány a řízeny standardní léčbou. Před zahájením léčby asciminibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu asciminibem, mají být pečlivě sledováni kvůli známkám a příznakům aktivní infekce HBV během léčby a dále několik měsíců po ukončení léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu a léčivých přípravků se známým rizikem *torsade de pointes*, jako jsou například bepridil, chlorochin, klarithromycin, halofantrin, haloperidol, methadon, moxifloxacin nebo pimozid. Opatrnosti je třeba při souběžném podávání asciminibu se silnými induktory CYP3A4 jako je například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), jelikož mohou snižovat účinnost asciminibu. Opatrnosti je třeba také při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index, jako je například fentanyl, alfentanil, dihydroergotamin nebo ergotamin, dále pak při souběžném podávání asciminibu se substráty CYP2C9 například fenytoin nebo warfarin. **Těhotenství a kojení:** Sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku mají během léčby asciminibem a alespoň 3 dny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění). Podávání asciminibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojeného novorozence/kojence má být kojení během léčby a alespoň 3 dny po ukončení léčby asciminibem přerušeno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Asciminib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Doporučuje se však, aby se pacienti pociťující závratě, únavu nebo jiné nežádoucí účinky s potenciálním dopadem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje těchto činností zdrželi, dokud nežádoucí účinky přetrvávají. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* Infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, anémie, dyslipidémie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, kašel, zvýšená koncentrace pankreatických enzymů, zvracení, průjem, nauzea, abdominální bolest, zvýšená hladina jaterních enzymů, vyrážka, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, pruritus. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, chřipka, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, suché oči, rozmazané vidění, palpitace, pleurální výpotek, dyspnoe, nekardiální bolest na hrudi, pankreatitida, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi, kopřivka, horečka, edém, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek Scemblix je dodáván v blistrech, balení obsahuje 60 potahovaných tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/22/1670/002, EU/1/22/1670/004. **Datum registrace:** 25.8.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 24.7.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.*

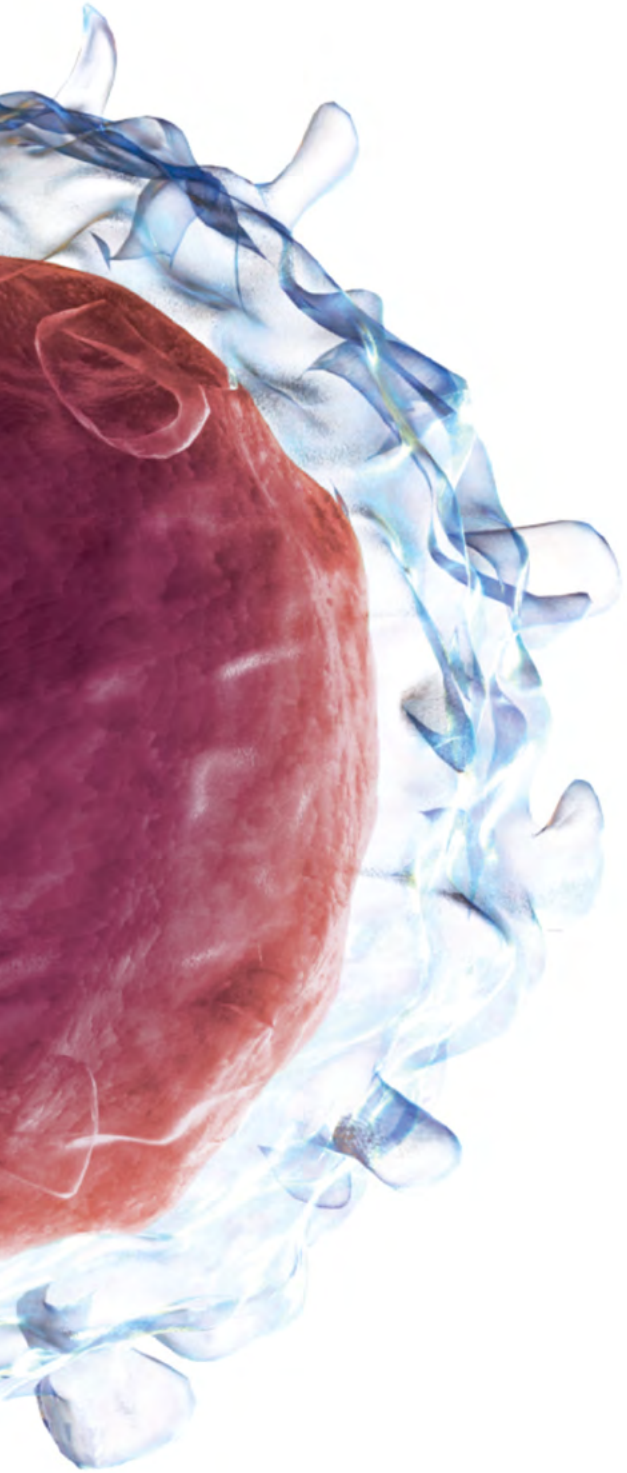
Reference: 1. Réa D., Mauro M.J., et al.: A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood.* 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. **2.** Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W.: The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res.* 2020 Nov;98:106458. **3.** Souhrn údajů o léčivém přípravku Scemblix® (SPC), datum poslední revize textu 24. 7. 2023, www.sukl.cz. **4.** Hochhaus A., Réa D., Boquimpani C., et al.: Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia.* 2023 Mar;37(3):617-626.

CZ2308064418/08/2023

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111, info.cz@novartis.com, **www.novartis.cz**

SCEMBLIX® (asciminib) 20 mg, 40 mg tablety



5 indikací pro léčbu přípravky CAR-T

YESCARTA® ▼

(axicabtagenum ciloleucelum) Infuzní disperze

PŘÍPRAVEK JE INDIKOVÁN

- k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade" B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní
- k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (r/r) DLBCL a s primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL), po dvou či více liniích systémové léčby
- k léčbě dospělých pacientů s r/r folikulárním lymfomem (FL) po třech či více liniích systémové léčby

TECARTUS® ▼

(brexucabtagenum autoleucelum) Infuzní disperze

PŘÍPRAVEK JE INDIKOVÁN

- k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK)
- k léčbě dospělých pacientů ve věku 26 let a starších s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) z prekursorů B-buněk

GILEAD Creating Possible

Kite A GILEAD Company

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. plné verze SPC.

TECARTUS® ▼ **ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU** **Název:** Tecartus 0,4 – 2 × 10^8 buněk infuzní disperze. **Obecný popis:** Přípravek Tecartus (brexucabtagenum autoleucelum) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-buňky transdukované ex vivo retrovirovým vektorem exprimujícím anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR) obsahující myší anti-CD19 variabilní fragment jednoduchého řetězce (scFv) připojený ke kostimulační doméně CD28 a signalizační doméně CD3 zeta. **Složení:** Jeden infuzní vak přípravku Tecartus specifický pro daného pacienta obsahuje brexucabtagenum autoleucelum v koncentraci závislé na šarži autologních T-buněk, geneticky modifikovaných tak, aby exprimovaly anti-CD19 chimérický antigenní receptor (životaschopné CAR-pozitivní T-buňky). Léčivý přípravek je balen v jednom infuzním vaku celkově obsahujícím buněčnou infuzní disperzi s cílovou dávkou 2 × 10^8 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk/kg tělesné hmotnosti (rozmezí: 1 × 10^8 – 2 × 10^8 buněk/kg) s maximálně 2 × 10^8 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk nebo s cílovou dávkou 1 × 10^8 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk/kg tělesné hmotnosti s maximálně 1 × 10^8 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk (akutní lymfoblastická leukemie) suspendovaných v roztoku Cryostor CS10 (lymfom z plášťových buněk). Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml infuzní disperze. **Indikace:** Přípravek Tecartus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) nebo k léčbě dospělých pacientů ve věku 26 let a starších s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) z prekursorů B-buněk. **Dávkování:** Přípravek Tecartus musí být podáván v centru s oprávněním k této léčbě lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit a proškoleným v podávání tohoto přípravku a léčbě pacientů léčených přípravkem Tecartus. Před podáním infuze musí být k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu k použití v případě, že se vyskytne syndrom z uvolnění cytokinů (CRS), a vybavení pro léčbu emergentních situací. Přípravek Tecartus je určen pouze k autolognímu použití. Doporučené podání je 3 až 14 dnů (u pacientů s MCL) a 2 až 14 dnů (u pacientů s ALL) po dokončení lymfodepleční chemoterapie. Další informace o dávkování viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Je nutné zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění:** *Monitorování po podání infuze:* Pacienti musí být prvních 10 dnů po podání infuze denně monitorováni kvůli známkám a příznakům potenciálního syndromu CRS, neurologických příhod a jiných toxických projevů. *Syndrom z uvolnění cytokinů:* Téměř u všech pacientů se vyskytl určitý stupeň syndromu z uvolnění cytokinů (CRS). Pacienty je nutné pečlivě sledovat, zda nevykazují známky nebo příznaky těchto příhod, jako je vysoká horečka, hypotenze, hypoxie, zimnice, tachykardie a bolest hlavy. Na pracovišti musí být alespoň 1 dávka tocilizumabu, inhibitoru receptoru pro interleukin-6 (IL-6), pro každého pacienta a musí být k dispozici pro podání před infuzí přípravku Tecartus. Léčebné centrum s oprávněním k léčbě musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předcházející dávky. *Neurologické nežádoucí účinky:* U pacientů léčených přípravkem Tecartus byly pozorovány závažné neurologické nežádoucí účinky, také známé jako neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (ICANS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné. *Infekce a febrilní neutropenie:* Při léčbě přípravkem Tecartus byly velmi často pozorovány závažné infekce, které by mohly být život ohrožující. Pacienti musí být sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky infekce před infuzí, během ní a po ní, a mají být náležitým způsobem léčeni. *Reaktivace viru HBV:* U pacientů léčených léčivými přípravky cílenými proti B-buňkám může dojít k reaktivaci virů, např. reaktivaci viru hepatitidy B (HBV), což by mohlo vést k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. *Dlouhotrvající cytopenie:* U pacientů se mohou po několik týdnů od lymfodepleční chemoterapie a infuze přípravku Tecartus projevovat cytopenie a musí se léčit podle standardních doporučení. Po infuzi přípravku Tecartus se musí sledovat krevní obraz pacienta. *Hypogamaglobulinemie:* Při léčbě se může vyskytnout aplazie B-buněk vedoucí k hypogamaglobulinemii. Po léčbě přípravkem Tecartus je nutné monitorovat hladiny imunoglobulinů, dodržovat preventivní opatření proti infekci, zajistit antibiotickou profylaxi a substituci imunoglobulinu v případě opakovaně se vyskytujících infekcí, přičemž se musí postupovat podle standardních doporučení. *Jiné:* Alergické reakce, sekundární malignity, syndrom nádorového rozpadu, předchozí transplantace kmenových buněk, předchozí léčba anti-CD19. *Pomocné látky:* Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku v infuzi, což odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Preventivní používání systémových kortikoidů může ovlivňovat aktivitu přípravku Tecartus. Preventivní používání systémových kortikosteroidů se proto před podáním infuze nedoporučuje. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se očkování živými virovými vakcínami nedoporučuje po dobu alespoň 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Tecartus a až do obnovení imunitního systému po léčbě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem se u žen ve fertilním věku musí ověřit, zda nejsou těhotné. Není známo, zda může přípravek Tecartus proniknout k plodu. Jestliže transdukované buňky přejdou přes placentu, mohou na základě mechanismu jejich účinku způsobit fetální toxicitu, včetně lymfocytopenie B-buněk. Proto se podávání přípravku Tecartus nedoporučuje těhotným ženám nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Není známo, zda se přípravek Tecartus vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda může kojením proniknout k dítěti. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku přípravku na fertilitu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Tecartus má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k možnosti výskytu neurologických příhod včetně změny duševního stavu či epileptických záchvatů nesmí pacienti řídit ani obsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje nejméně 8 týdnů od podání infuze nebo dokud neodezní neurologické nežádoucí účinky. **Hlavní nežádoucí účinky:** Mezi **velmi časté nežádoucí účinky** patří: infekce způsobené blíže neurčenými patogeny, bakteriální infekce, mykotické infekce, virové infekce, leukopenie, neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie, anemie, febrilní neutropenie, syndrom z uvolnění cytokinů, hypogamaglobulinemie, hypofosfatemie, snížená chuť k jídlu, hypomagnezemie, hyperglykemie, delirium, úzkost, nespavost, encefalopatie, třes, bolest hlavy, afázie, závrať, neuropatie, tachykardie, bradykardie, hypotenze, hypertenze, krvácení, kašel, dyspnoe, pleurální výpotek, hypoxie, nauzea, průjem, zácpa, bolest břicha, zvracení, bolest úst, vyrážka, kožní porucha, muskuloskeletální bolest, motorická dysfunkce, renální insuficience, edém, únava, pyrexie, bolest, zimnice, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, hypokalcemie, hyponatremie, zvýšená hladina přímého bilirubinu, hypokalemie. Další informace o nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** Neexistují žádné údaje ohledně příznaků předávkování přípravkem Tecartus. **Inkompatibility:** Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Uchovávání:** Přípravek Tecartus musí být uchováván zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -150 °C). Přípravek musí zůstat zmrazený, dokud pacient není připraven k léčbě. Rozmrazený přípravek se nesmí znovu zmrazovat. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Ozáření by mohlo vést k inaktivaci přípravku. Přípravek Tecartus musí být v rámci zdravotnického zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách. Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci manipulující s přípravkem Tecartus musí přijmout odpovídající bezpečnostní opatření (nosit rukavice a ochranu očí), aby se předešlo potenciálnímu přenosu infekčních chorob. Při manipulaci s nepoužitými léčivými přípravky a veškerým materiálem, který přišel do styku s přípravkem Tecartus (pevný a kapalný odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu a likvidovat jej v souladu s nimi. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Kite Pharma EU B.V., Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/20/1492/001. **Datum revize textu:** 11/2023. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. plné verze SPC.

YESCARTA® ▼ **ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU** **Název:** Yescarta 0,4 – 2 × 10^8 buněk infuzní disperze. **Obecný popis:** Yescarta (axikabtagen ciloleucel) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-lymfocyty, které byly transdukovány *ex vivo* pomocí retrovirového vektoru a které exprimují anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR) tvořený myším anti-CD19 variabilním fragmentem jednoduchého řetězce (ScFv) vázaným na kostimulační doménu CD28 a signalizační doménu CD3-zeta. **Složení:** Jeden infuzní vak přípravku Yescarta specifický pro příslušného pacienta obsahuje axikabtagen ciloleucel, kde je koncentrace autologních geneticky modifikovaných T-buněk exprimujících chimérický antigenní receptor anti-CD19 (CAR-pozitivní životaschopné T-buňky) závislá na šarži. Léčivý přípravek je balen v jednom infuzním vaku celkově obsahujícím buněčnou infuzní disperzi s cílovou dávkou 2 × 10^8 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk na kg tělesné hmotnosti (rozmezí: 1 × 10^8 – 2 × 10^8 buněk/kg) s maximem 2 × 10^8 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml infuzní disperze. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade" B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní. Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (r/r) DLBCL a s primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL), po dvou či více liniích systémové léčby. Léčba dospělých pacientů s r/r folikulárním lymfomem (FL) po třech či více liniích systémové léčby. **Dávkování:** Přípravek Yescarta musí být podáván v centru s oprávněním k této léčbě lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit a proškoleným v podávání přípravku a v léčbě pacientů léčených tímto léčivým přípravkem. Pro případ, že se vyskytne syndrom z uvolnění cytokinů (CRS, *cytokine release syndrome*), musí být před podáním infuze k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu a vybavení pro léčbu naléhavých situací. Přípravek Yescarta je určen k autolognímu použití. Léčba sestává z jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-buněk v jednom infuzním vaku. Další informace o dávkování viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na gentamycin (možná stopová rezidua). Je nutné zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie. **Zvláštní upozornění:** *Monitorování po podání infuze:* Pacienti musí být prvních 10 dnů po podání infuze denně monitorováni kvůli známkám a příznakům potenciálního syndromu CRS, neurologických nežádoucích účinků a jiných toxických projevů. *Přenos infekčního agens:* Přestože je přípravek Yescarta testován na sterilitu a na mykoplasmata, existuje riziko přenosu infekčních agens. *Syndrom z uvolnění cytokinů:* Téměř u všech pacientů se vyskytl určitý stupeň syndromu z uvolnění cytokinů (CRS). Na pracovišti musí být alespoň 1 dávka tocilizumabu na pacienta a musí být k dispozici před podáním infuze s přípravkem Yescarta. Léčebné centrum musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od každé předcházející dávky. Po infuzi musí být pacienti sledováni denně po dobu alespoň 10 dnů v centru s oprávněním k této léčbě, zda se u nich neobjevují známky a příznaky CRS. Přípravek se nesmí podávat pacientům s aktivními infekcemi nebo zánětlivým onemocněním. *Neurologické nežádoucí účinky:* U pacientů léčených přípravkem byly velmi často pozorovány závažné neurologické nežádoucí účinky, také známé jako neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (ICANS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti musí být sledováni s ohledem na známky a příznaky neurologických nežádoucích účinků. *Infekce a febrilní neutropenie:* Při léčbě přípravkem Yescarta byly velmi často pozorovány závažné infekce. Pacienti musí být sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky infekce před infuzí přípravku Yescarta, během ní a po ní, a mají se náležitým způsobem léčit. *Reaktivace viru HBV:* U pacientů léčených léky cílenými proti B-buňkám může dojít k reaktivaci HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Před odběrem buněk pro výrobu přípravku Yescarta musí být proveden screening na HBV, HCV a HIV. *Dlouhotrvající cytopenie:* U pacientů po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Yescarta může dojít k výskytu několik týdnů trvajících cytopenií. Po léčbě přípravkem Yescarta je nutné sledovat krevní obraz. *Hypogamaglobulinemie:* U pacientů léčených přípravkem Yescarta se může vyskytnout aplazie B-buněk vedoucí k hypogamaglobulinemii. Po léčbě přípravkem Yescarta mají být sledovány hladiny imunoglobulinů, dodržována preventivní opatření proti infekci, antibiotická profylaxe a substituce imunoglobulinů. *Jiné:* Hypersenzitivní reakce, sekundární malignity, syndrom nádorového rozpadu, CD19-negativní onemocnění. *Pomocné látky:* Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku v jednom infuzním vaku, což odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Yescarta nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se očkování živými vakcínami nedoporučuje po dobu alespoň 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Yescarta a až do obnovení imunitního systému po léčbě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem Yescarta se u žen ve fertilním věku musí ověřit, zda nejsou těhotné. Není známo, zda se může přípravek Yescarta přenášet na plod. Proto se podávání přípravku Yescarta nedoporučuje těhotným ženám či ženám, které mohou otěhotnět, a které nepoužívají antikoncepci. Není známo, zda se přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka nebo se kojením přenáší na dítě. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Ženy, které kojí, musí být poučeny o možném riziku pro kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Yescarta má významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k možnosti výskytu neurologických nežádoucích účinků včetně změny duševního stavu či epileptických záchvatů nesmí pacienti řídit ani obsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje nejméně 8 týdnů od podání infuze nebo dokud neodezní neurologické nežádoucí účinky. **Hlavní nežádoucí účinky:** Mezi **velmi časté nežádoucí účinky** patří: infekce způsobené blíže neurčenými patogeny, virová infekce, bakteriální infekce, febrilní neutropenie, neutropenie, lymfopenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, syndrom z uvolnění cytokinů, snížené hladiny imunoglobulinů, hyponatremie, hypofosfatemie, hyperurikemie, hyperglykemie, snížená chuť k jídlu, delirium, insomnie, encefalopatie, tremor, bolest hlavy, závrať, tachykardie, arytmie, hypotenze, hypertenze, kašel, zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha, nauzea, zvýšení hladiny aminotransferáz, vyrážka, motorická dysfunkce, muskuloskeletální bolest, horečka, edém, únava, zimnice. Další informace o nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** Z klinických studií nejsou dostupné žádné údaje týkající se předávkování přípravkem Yescarta. **Inkompatibility:** Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Uchovávání:** Přípravek Yescarta se musí uchovávat v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -150 °C) a musí zůstat zmrazen, dokud pacient není připraven k léčbě. Rozmrazený léčivý přípravek se nesmí znovu zmrazit. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Ozáření by mohlo vést k inaktivaci přípravku. Přípravek Yescarta musí být v rámci zdravotnického zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách. Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci manipulující s přípravkem Yescarta musí učinit příslušná bezpečnostní opatření (používání rukavic a ochrany očí), aby zabránili potenciálnímu přenosu infekčních onemocnění. S nepoužitým léčivým přípravkem a se vším materiálem, který přišel do styku s přípravkem Yescarta (pevný a kapalný odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Kite Pharma EU B.V., Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1299/001. **Datum revize textu:** 11/2023. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.**

Gilead Sciences s.r.o.
Pujmanové 1753/10a, 140 00 Praha 4, Česká republika, IČO: 24268551

CS-TEC-0207

GILEAD Creating Possible

Kite A GILEAD Company



VENCLYXTO®
venetoklax tablety

LÉČBA KONČÍ, ŽIVOT POKRAČUJE

Pacienti s CLL po dokončení léčby mají další období bez aktivní terapie[1–3]

- Cílové datum dokončení léčby
- Limitovaná léčebná expozice
- Období bez aktivní léčby
- Fixní náklady na léčbu

1L CLL — **VENCLYXTO + OBINUTUZUMAB[1]** — Fixní délka léčebného režimu 1 rok[†] — **STOP** po 1 roce

2L+ CLL — **VENCLYXTO + RITUXIMAB[1]** — Fixní délka léčebného režimu 2 roky[‡] — **STOP** po 2 letech

Zkrácené informace o léčivém přípravku - informace zaměřené pouze na léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL)

Název léčivého přípravku: Venclyxto 10 mg potahované tablety; Venclyxto 50 mg potahované tablety; Venclyxto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoclaxum. **Indikace:** Přípravek Venclyxto v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL). Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu. Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala, nebo s absencí delece 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru. Přípravek Venclyxto v kombinaci s hypometylační látkou je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; U pacientů s CLL současné použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky; u všech pacientů užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušeností s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsanými v SPC, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí. Riziko TLS je neustále založené na mnoha faktorech včetně komorbidit (zejména snížené funkce ledvin), vysoké nádorové zátěže a splenomegalie při CLL. Podávání se musí v případě potřeby přerušit, při opětovném zahájení léčby venetoklaxem je třeba postupovat podle pokynů k modifikaci dávky v SPC. CLL: zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat (bližší údaje viz SPC) až na denní dávku 400 mg. Účelem pětitýdenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv debulking) a snížení rizika TLS. *Venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem:* Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinutuzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně. Obinutuzumab podávejte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den. 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu - celkem 6 cyklů - podávejte dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu začněte postupovat podle 5týdenního schématu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka v SPC) až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení schématu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinutuzumabu až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně. *Dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem po titraci:* Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně. Rituximab podávejte poté, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů. Venetoklax se užívá po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu. Dávka venetoklaxu v monoterapii po titraci: Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba pokračuje až do progrese onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestane tolerovat. AML: zahajovací dávka je 100 mg venetoklaxu 1. den, 200 mg 2. den a 400 mg 3. a každý další den. Azacitidin se má podávat v dávce 75 mg/m² intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Decitabin se má podávat v dávce 20 mg/m² intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu. Podávání venetoklaxu lze podle potřeby přerušit kvůli léčbě hematologické toxicity a obnově kremlího obrazu (viz tabulka v SPC). V podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou se má pokračovat, dokud není zjištěna progrese onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě CLL i AML viz SPC. *Zvláštní populace:* U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 90 ml/min) není úprava dávky nutná. Venetoklax se má pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) podávat jen v případě, že přínos převáží riziko, a pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 %. Tyto pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity. Bezpečnost a účinnost přípravku Venclyxto u dětí do 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapíjet vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** CLL: Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží, riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (CrCl < 80 ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou prohylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušení léčby nebo snížení dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo přiměřeně snížit jeho dávku. AML: u pacientů je třeba dodržovat profylaktická opatření proti TLS: Všichni pacienti mají mít před zahájením podávání venetoklaxu počet leukocytů < 25 × 10⁹/l a před léčbou může být vyžadována cytoredukce. Všichni pacienti mají být před zahájením první dávky venetoklaxu a během fáze titrace dávky dostatečně hydratováni a mají dostávat přípravky snižující hyperurikémii. Zhodnoťte biochemické hodnoty v krvi (draslík, kyselina močová, fosfor, vápník a kreatinin) a preexistující abnormality korigujte před zahájením léčby venetoklaxem. Sledujte biochemické hodnoty v krvi související s TLS podle časového harmonogramu uvedeného v SPC. U pacientů s rizikovými faktory pro TLS se mají zvážit další opatření včetně intenzivnějšího laboratorního monitorování a snížení zahajovací dávky venetoklaxu. U pacientů s AML je před zahájením léčby častá neutropenie 3. nebo 4. stupně. Počet neutrofilů se může při podávání venetoklaxu v kombinaci s hypometylační látkou zhoršit. Neutropenie se může v dalších cyklech léčby vyskytnout znovu. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušení léčby nebo snížení dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo snížit jeho dávku a použít růstové faktory (např. G-CSF), podle potřeby. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** CLL: Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) libovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anemie, únava a infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem, byly pneumonie, sepse, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) pneumonie a febrilní neutropenie. *Přerušení léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u CLL:* K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem ve studiích CLL14 a MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů* v důsledku nežádoucích účinků. Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14, u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii. K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinutuzumabu ve studii CLL14 a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby venetoklaxu, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby, byla neutropenie (5 %). AML: Ve studii VIALE-A byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kterýmkoli stupně trombocytopenie, neutropenie, febrilní neutropenie, nauzea, průjem, zvracení, anemie, únava, pneumonie, hypokalemie a snížená chuť k jídlu. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s azacitidinem, byly febrilní neutropenie, pneumonie, sepse a krvácení. Ve studii M14 358 byly u pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s decitabinem nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 20 %) kterýmkoli stupně trombocytopenie, febrilní neutropenie, nauzea, krvácení, pneumonie, průjem, únava, závratě/synkopa, zvracení, neutropenie, hypotenze, hypokalemie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, bolest břicha a anemie. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 %) byly febrilní neutropenie, pneumonie, bakteriemie a sepse. 30denní mortalita ve studii VIALE-A byla 7,4 % (21/283) v rameni s venetoklaxem v kombinaci s azacitidinem a 6,3 % (9/144) v rameni s placebem a azacitidinem. 30denní mortalita ve studii M14 358 byla u venetoklaxu v kombinaci s decitabinem 6,5 % (2/31). Přerušení léčby a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u AML: Ve studii VIALE-A došlo k ukončení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků u 24 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a azacitidinu. Ke snížení dávkování venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 2 % pacientů. K přerušení podávání venetoklaxu v důsledku nežádoucích účinků došlo u 72 % pacientů. U pacientů, u kterých došlo k vymizení leukemických buněk z kostní dřeně, bylo u 53 % podávání přerušeno z důvodu ANC < 500/mikrolitr. Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušení podávání venetoklaxu (> 10 %), byly febrilní neutropenie, neutropenie, pneumonie a trombocytopenie. Ve studii M14 358 došlo k ukončení podávání v důsledku nežádoucích účinků u 26 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a decitabinu. Ke snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 6 % pacientů. K přerušení podávání v důsledku nežádoucích účinků došlo u 65 % pacientů, nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušení podávání venetoklaxu (≥ 5 %), byly febrilní neutropenie, eutropenie/snížený počet neutrofilů, pneumonie, snížený počet trombocytů a snížený počet leukocytů. **Interakce:** Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A (např. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin), inhibitory P-gp a BCRP, induktory CYP3A, azithromycin, látky snižující hladinu žaludeční kyseliny, sekvestranty žlučových kyselin, warfarin, mohou změnit expozici venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Pacienty je třeba důkladněji monitorovat kvůli známkám toxicity a může být zapotřebí dávku dále upravit (podrobnosti viz SPC). Venetoklax se nemá podávat současně se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení. Uchovávání: Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Venclyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Venclyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Venclyxto 100 mg: 7 nebo 14 tablet nebo vícenásobné balení 112 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Venclyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (14 tablet); Venclyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclyxto 100 mg: EU/1/16/1138/005 (7 tablet), EU/1/16/1138/006 (14 tablet), EU/1/16/1138/007 (112 tablet). **Poslední revize textu:** 08/2023. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění u pacientů s CLL pro indikace schválené pro kombinaci s obinutuzumabem nebo rituximabem a u pacientů s AML v kombinaci s azacitidinem.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku pro všechny schválené indikace dříve, než jej předepíšete.

[†] po 12 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN+O; [‡] po 5týdenní fázi titrace dávky a 24 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN+R. **VEN+O** = venetoklax + obinutuzumab; **VEN+R** = VENCLYXTO + rituximab; **CLL** = chronická lymfocytární leukémie.

Reference: 1. SPC VENCLYXTO; **2.** Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized CLL14 study. HemaSphere. 2022;6:(S3):49-50; **3.** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Enduring undetectableMRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fied-duration venetoclax-rituximab. Blood. 2022. https://doi.org/10.1182/blood.2021015014. Published online May 5, 2022.

Úplné znění SPC přípravku Venclyxto je k dispozici u zástupce společnosti AbbVie s.r.o. na stánku nebo lze zobrazit na adrese: https://www.abbvie.cz/our-science/products.html

AbbVie s.r.o. | Metronom Business Center | Bucharova 2817/13 | 158 00 Praha 5 | tel.: 233 098 111 | www.abbvie.cz

CZ-VNCCLL-230020

abbvie

AMGEN

Váš dlouholetý partner v hematologii



www.amgen.cz

Amgen s.r.o.
Klimentská 46
110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500

CZE-NP-0323-80001



MYLOTARG®

(gemtuzumab ozogamicin) INJEKCE PRO I.V. INFUZI

Zkrácená informace o přípravku: MYLOTARG 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg gemtuzumab-ozogamicinu a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek MYLOTARG je indikován ke kombinované terapii s daunorubicinem (DNR) a cytarabinem (AraC) k léčbě pacientů od 15 let s dříve neléčenou CD33-pozitivní akutní myeloidní leukemií (AML) vzniklou de novo, s výjimkou akutní promyelocytární leukémie (APL). **Dávkování a způsob podání:** Indukce: Doporučená dávka přípravku MYLOTARG je 3 mg/m2/dávku (maximálně jedna 5mg injekční lahvička) podávaná ve 2hodinové infuzi 1., 4. a 7. den v kombinaci s DNR 60 mg/m2/den podávaným ve 30minutové infuzi 1. až 3. den a s AraC 200 mg/m2/den podávaným kontinuální infuzí 1. až 7. den. Přípravek MYLOTARG se nesmí podávat během druhé indukční terapie. Během druhého indukčního cyklu se smí podávat pouze DNR a AraC s následujícím doporučeným dávkováním: DNR 35 mg/m2/den 1. a 2. den a AraC 1 g/m2 každých 12 hodin 1. až 3. den. Konsolidace: Pacientům, kteří po indukci dosáhli kompletní remise (CR) se doporučují až 2 fáze konsolidační terapie intravenózním DNR (60 mg/m2 po dobu 1 dne [první fáze] nebo 2 dnů [druhá fáze]) v kombinaci s intravenózním AraC (1 000 mg/m2každých 12 hodin, podávaným ve 2hodinové infuzi 1. až 4. den) a intravenózním přípravkem MYLOTARG (3 mg/m2/dávka podávaným ve 2hodinové infuzi až do maximální dávky jedné 5mg injekční lahvičky 1. den). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Pečlivě sledovat příznaky VOD/SOS. Mohou se vyskytnout reakce spojené s podáváním infuze. Kontrolovat krevní obraz kvůli možnému výskytu myelosuprese/cytopenie. Je třeba sledovat známky a příznaky syndromu nádorového rozpadu (TLS) a poskytnout jim léčbu podle zavedené lékařské praxe. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Muži i ženy mají před léčbou vyhledat pomoc za účelem zachování fertility. Pacienti ve fertilním věku musí během užívání přípravku MYLOTARG používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Není známo, zda se metabolity gemtuzumab-ozogamicinu vylučují do lidského mateřského mléka, kojení musí být během léčby a 1 měsíc po poslední dávce přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobovat únavu, závratě a bolest hlavy, proto je nutná zvýšená opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčivého přípravku (> 30 %) ve studii kombinované terapie patřily infekce a krvácení. **Předávkování:** Z klinické praxe nebyly hlášeny žádné případy předávkování přípravkem MYLOTARG. U dospělých pacientů nebyly testovány jednorázové dávky vyšší než 9 mg/m2. Léčba předávkování přípravkem MYLOTARG má zahrnovat obecná podpůrná opatření. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Jantarově hnědá injekční lahvička ze skla třídy 1 s butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 5 mg gemtuzumab-ozogamicinu. V každé krabičce je 1 injekční lahvička. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/18/1277/001. **Datum poslední revize textu:** 12.10.2023 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.

Adresa lokálního zástupce držitele o rozhodnutí o registraci:
Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, telefon: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, http://www.pfizer.cz

PP-MYL-CZE-0050

Pfizer



Roche

Překonává standard v léčbě DLBCL u nepředléčených pacientů, nyní hrazeno pro pacienty s IPI skóre 3–5 *1,2

POLIVY® ▼
polatuzumab vedotin

* Statisticky významně více pacientů léčených polatuzumabem vedotinem dosáhlo primárního cílového parametru přežití bez progrese.

Reference: 1. TILLY, Hervé, Franck MORSCHHAUSER, Laurie H. SEHN, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine [online]. 2022, 386(4), 351-363 [cit. 2022-08-22]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa2115304doi:10.1056/NEJMoa2115304. **2.** Podmínky úhrady přípravku Polivy. www.sukl.cz. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0238787.

IPI = Mezinárodní prognostický index
DLBCL = difuzní velkobuněčný B-lymfom

▼ **POLIVY 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok • POLIVY 140 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok • Zkrácená informace o přípravku • Účinná látka:** polatuzumabum vedotinum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/19/1388/001, EU/1/19/1388/002. **Indikace u dosud neléčených pacientů s DLBCL:** Přípravek Polivy je v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (RCHP) indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL). **Pacienti s relabujícím nebo refrakterním lymfomem:** Přípravek POLIVY je v kombinaci s bendamustinem a rituximabem indikován k léčbě dospělých s relabujícím/refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk. **Dávkování a způsob podání u dosud neléčených pacientů:** Doporučená dávka přípravku Polivy je 1,8 mg/kg. Podává se intravenózní infuzí každých 21 dnů v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) po dobu 6 cyklů. Přípravek Polivy, rituximab, cyklofosfamid a doxorubicin lze podávat v libovolném pořadí ve dnu 1 po podání prednisonu. Prednison se podává ve dnech 1–5 každého cyklu. V cyklech 7 a 8 se podává samotný rituximab. **Pacienti s relabujícím nebo refrakterním lymfomem:** Doporučená dávka přípravku POLIVY je 1,8 mg/kg, podává se intravenózní infuzí každých 21 dnů v kombinaci s bendamustinem a rituximabem po dobu 6 cyklů. Přípravek POLIVY, bendamustin a rituximab lze podávat v libovolném pořadí v den 1 každého cyklu. Při podání s přípravkem POLIVY je doporučená dávka bendamustinu 90 mg/m^2/den v den 1 a den 2 každého cyklu a doporučená dávka rituximabu je 375 mg/m^2 v den 1 každého cyklu. Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů léčených přípravkem POLIVY 1,8 mg/kg v celkové dávce > 240 mg je doporučeno nepřekračovat dávku 240 mg/cyklus. Blíže viz. platný Souhrn informací o přípravku. Před podáním přípravku Polivy má být pacientům bez předchozí premedikace podána premedikace ve formě antihistaminika a antipyretika. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Aktivní závažné infekce. **Významné interakce:** Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí polatuzumabu vedotinu u člověka. Souběžné podávání s polatuzumabem vedotinem farmakokinetiku (PK) rituximabu a bendamustinu neovlivňuje. Riziko vzniku interakcí s jinými současně užívanými léčivy nelze vyloučit. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky - anémie, trombocytopenie, neutropenie, únava, průjem, nauzea a pyrexie. Závažné nežádoucí účinky - febrilní neutropenie, pyrexie a pneumonie. Nežádoucí účinky vyžadující ukončení léčby - trombocytopenie a neutropenie. **Upozornění:** U pacientů léčených přípravkem POLIVY byly již po prvním léčebném cyklu hlášeny závažná a těžká neutropenie a febrilní neutropenie. Je třeba zvážit profylaktické podání faktoru stimulujícího růst kolonií granulocytů (G-CSF). Přípravek POLIVY může být také spojen s trombocytopenií nebo anémií stupně 3 nebo 4. Před každou dávkou přípravku POLIVY má být zjištěn celkový počet krevních buněk. U pacientů léčených přípravkem POLIVY byla již po prvním léčebném cyklu hlášena PN. Další dávky riziko zvyšovaly. U pacientů s předchozí PN může dojít k jejímu zhoršení. Při léčbě přípravkem POLIVY byla hlášena převážně periferní senzorická neuropatie. Hlášena ale byla i periferní motorická a senzorimotorická neuropatie. U pacientů mají být sledovány možné příznaky PN, jako je hypestezie, hyperestezie, parestezie, dysestezie, neuropatická bolest, pocit pálení, svalová slabost nebo porucha chůze. Nový výskyt PN nebo zhoršení PN může vyžadovat zpoždění podání, snížení dávky nebo úplné vysazení přípravku. Pacienti nemají být v průběhu léčby přípravkem POLIVY očkováni živými ani oslabenými vakcínami. Nebyly provedeny žádné studie s pacienty po nedávném očkování živými vakcínami. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby během léčby přípravkem POLIVY a nejméně 9 měsíců po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci. Pacienti s partnerkou ve fertilním věku mají být poučeni, aby během léčby přípravkem POLIVY a nejméně 6 měsíců po poslední dávce používali účinnou antikoncepci. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců - neotevřená injekční lahvička. **Dostupná balení:** POLIVY 30 mg prášek koncentrát pro infuzní roztok, POLIVY 140 mg prášek koncentrát pro infuzní roztok. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. **Datum registrace:** 16.1.2020. **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 1. 12. 2023. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na https://www.sukl.cz**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoliv podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo na czech_republic.pa_susar@roche.com.

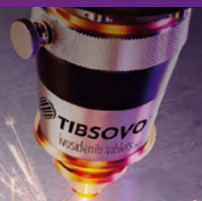
Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
tel.: +420 220 383 111, www.roche.cz

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz. www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte ze Souhrnu údajů o přípravku Polivy nebo na adrese ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, Czech Republic, Tel: +420 220 282 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

M-CZ-00003551

TIBSOVO®

ivosidenib tablety 250 mg



U pacientů s nově diagnostikovanou AML a mutací IDH1 R132, kteří nejsou způsobilí pro standardní indukční chemoterapii, léčba TIBSOVO® + azacitidin dosáhla:[1-3]

29 měsíců medián celkového přežití*

47 % kompletní remise†

88 % pacientů v kompletní remisi po 12 měsících‡

VE SVÉ TŘÍDĚ PRVNÍ PERORÁLNÍ INHIBITOR mIDH1 SILNÝ & SPECIFICKÝ

PRECIZNOST A ÚČINNOST HNED OD ZAČÁTKU

Přípravek TIBSOVO® v kombinaci s azacitidinem (AZA) je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii.[1]

*(95% CI 13,2 až nedosaženo) vs. 7,9 měsíce (95% CI 4,1–11,3) při léčbě placebo (PBO) + AZA (HR 0,42; 95% CI 0,27–0,65).[1,3]
†(95% CI 35–59) vs. 15 % (95% CI 8–25) při léčbě PBO + AZA ($p < 0,001$).[1,2]
‡88 % vs. 36 % při léčbě PBO + AZA. Odhadovaná pravděpodobnost u pacientů s kompletní remisí je, že pacient zůstane v kompletní remisi po 12 měsících.[2]

Reference: 1. TIBSOVO® SPC. Poslední revize textu 5/2023. **2.** Montesinos P et al. *N Engl J Med.* 2022;386:1519-1531.
3. Döhner H et al. *HemaSphere,* 2023;7(S3).
CI, interval spolehlivosti; HR, poměr rizik.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlou identifikaci nových bezpečnostních informací. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky.

SERVIER moved by you

Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE*:** V kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Léčba má být zahájena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. *Doporučená dávka u AML:* 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m² tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1.-7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů. *Doporučená dávka u cholangiokarcinomu:* 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciačním syndromu, leukocytóze, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhlá smrt nebo polymorfní komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** *Diferenciační syndrom u pacientů s AML:* Bez léčby může být diferenciační syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenciačního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Přerušte léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. *Prodloužení intervalu QTc:* Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmu musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furosenidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenciačního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmie. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálním rozmezím nebo mají podváhu. *Těžká porucha funkce ledvin:* Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. *Porucha funkce jater:* U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). *Pomocné látky:* laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku"). **INTERAKCE*:** Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. *Nedoporučuje se:* Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itrakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. *Opatření:* hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA*. TĚHOTENSTVÍ*:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ*:** Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE*:** Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závratě. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*: U AML:** *Velmi časté:* Diferenciační syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závratě, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. *Časté:* Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. **U cholangiokarcinomu:** *Velmi časté:* Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únava, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. *Časté:* Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát (α-KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v dobře uzavřené lahvičce, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ*:** 60 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu:** 4. 5. 2023. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku



BRUKINSA
(ZANUBRUTINIB)

BTK INHIBITOR NOVÉ GENERACE SCHVÁLENÝ VE 4 INDIKACÍCH[1,2]

CLL CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

WM WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINEMIE

MZL LYMFOM MARGINÁLNÍ ZÓNY

FL FOLIKULÁRNÍ LYMFOM

OD 1. 11. 2023 NOVĚ HRAZEN V INDIKACI CLL[3]

Zanubrutinib v monoterapii je hrazen u dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukemií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií:

(a) jsou refrakterní na poslední léčbu;

(b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby;

(c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemo-imunoterapii;

(d) je u nich prokázaná mutace TP53 nebo del17p.

Přípravek je hrazen do progrese onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity. Pacienti nesmějí být souběžně léčeni warfarinem ani silnými a středně silnými induktory CYP3A.

Vykazovací limit S – přípravek je zvlášť účtovaný zdravotní pojišťovně specializovaným pracovištěm na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou.

BeiGene

Brukinsa® 80 mg tvrdé tobolky
zanubrutinib

Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1,
tel.: +420 242 434 222, www.swixxbiopharma.com

PM-CZ-2023-11-6402
Datum přípravy: 12/2023

Reference: 1. BRUKINSA. European Union Summary of Product Characteristics. BeiGene, Ltd; 2023.
2. Tam CS, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 021;14(11):1329–1344. **3.** NPM Rozhodnuti BRUKINSA, Sp. zn. SUKLS120337/2023, sukl.cz.

Zkratky: BTK: Brutonova tyrozinová kináza; **TP53:** gen kódující onkosupresorický protein p53lymfom z malých lymfocytů/ malobuněčný B lymfom del(17p): genová delece na krátkém raménku chromosomu 17; **CYP3A:** izoenzym ze skupiny cytochromu P450, enzymů odpovědných za metabolickou přeměnu cizorodých látek

Zkrácená informace o léčivém přípravku Brukinsa (zanubrutinibum)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Název přípravku: *Brukinsa 80 mg tvrdé tobolky* **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg. Obsah tobolky: mikrokrystalická celulosa, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát. Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171). Potiskový inkoust: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520). **Terapeutické indikace:** Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (WM), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo v první linii k léčbě pacientů nevhodných pro chemoimunoterapii. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lymfomem marginální zóny (MZL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20. Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukemií (CLL). Přípravek BRUKINSA je indikován v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s refrakterním nebo relabovaným folikulárním lymfomem (FL), kteří podstoupili alespoň dvě předchozí systémové léčby. **Dávkování a způsob podání:** léčba tímto léčivým přípravkem má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků. Dávkování: doporučená celková denní dávka zanubrutinibu je 320 mg. Denní dávku je možné užívat jednou denně (čtyři tobolky 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tobolky 80 mg). Léčba přípravkem BRUKINSA má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučené úpravy dávky zanubrutinibu z důvodu nežádoucích účinků nebo současně aplikované léčby jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní populace:** U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) nebo dialýzou je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz SmPC). Doporučená dávka přípravku BRUKINSA u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) je 80 mg perorálně dvakrát denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater bedlivě sledujte výskyt nežádoucích příhod vyvolaných přípravkem BRUKINSA (viz SmPC). Způsob podání: přípravek BRUKINSA je určen pro perorální užívání. Tvrdé tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykali tobolky vcelku, zapíjeli je vodou, a aby je neotvírali, nelámali ani nekousali. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SmPC). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Krvácení: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly závažné a fatální hemoragické příhody. U pacientů byl hlášen výskyt krvácivých příhod 3. nebo vyššího stupně, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení, hematurie a hemotoraxu. U pacientů s hematologickými malignitami docházelo ke krvácivým příhodám jakéhokoli stupně, včetně purpury a petechie. U pacientů podstupujících antiagregační nebo antikoagulační léčbu může přípravek BRUKINSA zvyšovat riziko krvácení a známky krvácení je proto u nich nutno sledovat. Současně s přípravkem BRUKINSA nemá být podáván Warfarin nebo další antagonisté vitaminu K. U pacientů je nutno sledovat známky a příznaky krvácení a sledovat celkový krevní obraz. Infekce: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly fatální a nefatální infekce (včetně bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí nebo sepse) a oportunní infekce (např. herpetické virové infekce, kryptokokové infekce, aspergilóza a pneumocystóza). Před začátkem léčby přípravkem BRUKINSA je nutné u pacientů zjistit výskyt HBV. Cytopenie: u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA byl na základě laboratorních měření hlášen výskyt cytopenií 3. nebo 4. stupně, včetně neutropenie, trombocytopenie a anemie. Druhé primární malignity: u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly druhé primární malignity, včetně nekožního karcinomu. Nejčastějšími druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže). Fibrilace síní a flutter: u pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA , zejména u pacientů s rizikovými faktory srdečních komplikací, hypertenzí a akutními infekcemi, se vyskytla fibrilace síní a flutter síní. Syndrom nádorového rozpadu: při léčbě zanubrutinibem byl vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu, zejména u pacientů, kteří byli léčeni pro chronickou lymfocytární leukemii (CLL). **Interakce:** zanubrutinib je primárně metabolizován enzymem 3A cytochromu P450 (CYP3A). Souběžné užívání přípravku BRUKINSA a léčivých přípravků silně nebo středně silně inhibujících CYP3A (posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir, erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džus, sevillské pomeranče) může zvyšovat expozici zanubrutinibu. Souběžné používání zanubrutinibu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A (karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, rifabutin) může snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu. Zanubrutinib je mírný induktor CYP3A a CYP2C19. Souběžné užívání zanubrutinibu může snižovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou jejich substráty. Při souběžném podávání perorálních P-gp substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutná opatrnost, protože zanubrutinib může zvyšovat jejich koncentrace. **Těhotenství a kojení:** na základě nálezů u zvířat může BRUKINSA při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu (viz SmPC). Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby přípravkem BRUKINSA přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů užívajících přípravek BRUKINSA byla hlášena únava, závratě a astenie, což je nutno vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, podlitiny, neutropenie, krvácení/hematom, vyrážka, muskuloskeletální bolest, kašel, průjem, pneumonie, zhmožděniny, trombocytopenie, únava, anemie, hypertenze, artralgie, infekce močových cest, zácpa, závrať, hematurie, bolest zad, snížený absolutní počet neutrofilů, trombocytů a hemoglobinu. Časté: petechie, epistaxe, pruritus, periferní edém, infekce dolních cest dýchacích, purpura, bronchitida, astenie, fibrilace síní a flutter, ekchymóza, febrilní neutropenie. Méně časté: reaktivace hepatitidy B, gastrointestinální krvácení, syndrom nádorového rozpadu. Není známo: generalizovaná exfoliativní dermatitida. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a obsah balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irsko **Registrační číslo:** EU/1/21/1576/001 **Datum revize textu:** 15/11/2023. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.
Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL): https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo společnosti BeiGene Ireland Limited prostřednictvím e-mailu: bg.ireland@beigene.com nebo telefonu: +353 1 566 7660 případně lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o.: medinfo.czech@swixxbiopharma.com
Datum přípravy zkrácené informace o léčivém přípravku Brukinsa: 11/2023

ROZŠIŘTE JEJICH SVĚT



ULTOMIRIS®
(ravulizumab)
injekce pro intravenózní podání

Poskytněte více volnosti svým pacientům s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH).**

PRVNÍ A JEDINÁ DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ LÉČBA PNH PODÁVANÁ 1× ZA 8 TÝDNŮ[1,2]

PŘEDSTAVUJEME ULTOMIRIS® 100 mg/ml*[1]

ULTOMIRIS® 100 mg/ml* je vylepšená léková forma přípravku ULTOMIRIS®, která vašim pacientům s PNH zkrátí čas na podání infuze†[1,1]

* Ultomiris® je nyní dostupný v síle 300 mg/3 ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku.
** Počínaje 2 týdny po nasycovací dávce se udržovací dávky podávají jednou za 4 nebo 8 týdnů (v závislosti na tělesné hmotnosti).
† Ve srovnání s přípravou a podáváním ULTOMIRIS® 10 mg/ml (ULTOMIRIS® 300 mg/30 ml) zkracuje ULTOMIRIS® 100 mg/ml (ULTOMIRIS® 300 mg/3 ml) dobu každého podání infuze s udržovací dávkou o více než 60 minut.

1. ULTOMIRIS® (ravulizumab). Souhrnná informace o přípravku, datum poslední revize textu: 07/2023.
2. Risitano AM and Marotta S. Am J Hematol. 2018;93(4):564-577.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU ULTOMIRIS®

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.
Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.
Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml, 1 100 mg/11 ml a 300 mg/30 ml koncentráty pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje ravulizumabum 300 mg (100 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje ravulizumabum 1 100 mg (100 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje ravulizumabum 300 mg (10 mg/ml). **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázaná odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenií gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasycovací dávka a následné udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. Zvláštní populace: Pediatričtí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčení dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností <30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností <30 kg je založeno na dávkování použitém u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. Způsob podání: Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2µm filtr pomocí injekční nebo infuzní pumpy (informace o ředění a délce podávání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevyléčenou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séroskupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékaři ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí.. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsí. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepse. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: NMOSD je je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (frekvence výskytu velmi časté) jsou bolest hlavy, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, průjem, pyrexie, nausea, artralgie, únava, bolest zad a bolest břicha. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů v klinických hodnoceních jsou meningokoková infekce a meningokoková sepse. Více informací viz SPC. Velmi časté nežádoucí účinky (≥ 1/10): infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, průjem, nausea, bolest břicha, artralgie, bolest zad, pyrexie, únava; časté nežádoucí účinky (≥ 1/100 až < 1/10): infekce močových cest, hypersenzitivita, závrať, zvracení, dyspepsie, urtikárie, vyrážka, pruritus, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí; méně časté nežádoucí účinky (≥ 1/1000 až < 1/100): meningokoková infekce, gonokoková infekce, anafylaktická reakce. Pediatrická populace: U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS zařazených do pediatrických studií byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha a nazofaryngitida, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie (více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG a NMOSD. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Držitel rozhodnutí o registraci: Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francie. **Registrační čísla:** EU/1/19/1371/001, 002, 003.
Datum první registrace: 2. července 2019. **Datum poslední revize textu:** 13. července 2023.
Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http: //www.ema.europa.eu/.
Hlášení nežádoucích účinků: Státní ústav pro kontrolu léčiv: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: https://contactazmedical.astrazeneca.com

AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice
tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

CZ-5344 | Datum přípravy: 11/2023

ALEXION® AstraZeneca



VÍCE ZRALÝCH ERYTROCYTŮ PRO VAŠE PACIENTY S MDS

MDS = myelodysplastický syndrom.

Reblozyl® (luspatercept) - první a jediný lék podporující zrání erytrocytů - Vám pomůže u pacientů snížit nebo dokonce odstranit transfúzní zátěž.[1-4]

Reblozyl®
(luspatercept)

Reference: 1. Reblozyl - souhrn údajů o přípravku (SmPC) v platném znění. **2.** Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. Nat Med. 2014;20(4):408-414. **3.** Attie KM, Allison MJ, McClure T, et al. A phase 1 study of ACE-536, a regulator of erythroid differentiation, in healthy volunteers. Am J Hematol. 2014;89(7):766-770. **4.** Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion-dependent thalassemias. Hematologica. 2013;98(6):833-844.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Reblozyl® 25 mg prášek pro injekční roztok, Reblozyl® 75 mg prášek pro injekční roztok. Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 25 mg nebo 75 mg. **Indikace:** Reblozyl je indikován k léčbě dospělých pacientů s anemií závislou na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (MDS) velmi nízkého, nízkého a středního rizika s prstenčitými sideroblasty, kteří měli nedostatečnou odpověď na léčbu na bázi erytropoetinu nebo pro ni nejsou způsobilí. Reblozyl je indikován k léčbě dospělých pacientů s anemií související s beta-talasemií se závislostí na transfuzích i bez závislosti na transfuzích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg 1x za 3 týdny. MDS – Pacientům nezávislým na transfuzích červených krvinek (RBC) po nejméně 2 po sobě následujících počátečních dávkách se má dávka zvýšit na 1,33 mg/kg. Pacientům nezávislým na transfuzích RBC po alespoň 2 po sobě následujících dávkách 1,33 mg/kg se má dávka zvýšit na 1,75 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat častěji než po 6 týdnech (2 podání) a nemá překročit maximální dávku 1,75 mg/kg každé 3 týdny. Dávka se nemá snižovat bezprostředně po odložení dávky. U pacientů s hladinou hemoglobinu (Hb) > 9 g/dl před podáním luspaterceptu, kteří dosud nedosáhli transfuzní nezávislosti, může být zapotřebí vyšší dávka. Beta-talasemie se závislostí na transfuzích - U pacientů bez odpovědi definované jako snížení transfuzní zátěže RBC alespoň o třetinu po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při počáteční dávce 1 mg/kg se má dávka zvýšit na 1,25 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat nad maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích - U pacientů bez odpovědi definované jako zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě o ≥ 1 g/dl po alespoň 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při stejné velikosti dávky (při absenci tranfuzí nejméně 3 týdny po poslední dávce) se má dávka zvýšit o jednu úroveň dávky. Dávka nemá přesáhnout maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny. Snížení a odložení dávky – Při zvýšení hladiny Hb > 2 g/dl během 3 týdnů bez podání transfuze se má dávka snížit o jednu úroveň. Pokud hladina Hb bez transfuzí zůstává vyšší než 11,5 g/dl po dobu alespoň 3 týdnů, má se dávka odložit, dokud hladina Hb nepoklesne pod 11 g/dl. Pokud současně dojde k rychlému zvýšení hladiny Hb (> 2 g/dl během 3 týdnů bez transfuze), po odložení dávky je třeba zvážit snížení dávky o jednu úroveň. Dávka se nemá snižovat pod 0,8 mg/kg (MDS/beta-talasemie se závislostí na transfuzích), resp. pod 0,6 mg/kg (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích). Při nežádoucích účincích 2. stupně, hypertenzi a jiných přetrvávajících nežádoucích účincích ≥ 3. stupně se má léčba přerušit, při závažných komplikacích způsobených výskytem extramedulární hematopoetické (EMH) tkáně se má léčba ukončit. Pokud pacienti ztratí odpověď na léčbu, mají se posoudit příčinné faktory (např. krvácení). Léčba se má vysadit, pokud se u pacientů po 9 týdnech léčby (3 dávky) při maximální dávce neprojeví snížení transfuzní zátěže (MDS/beta-talasemie se závislostí na transfuzích) nebo zvýšení Hb (beta-talasemie bez závislosti na transfuzích), pokud není nalezeno vysvětlení pro selhání odpovědi, nebo pokud se objeví nepřijatelná toxicita. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být sledováni kvůli případné úpravě dávky. Přípravek je pro subkutánní podání a doporučený maximální objem na jedno injekční místo je 1,2 ml. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Stav vyžadující lečbu omezující růst (EMH) tkáně. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U pacientů s beta-talasemií byly hlášeny trombembolické příhody; jejich výskyt nesouvisel se zvýšenými hladinami Hb. U pacientů s beta-talasemií byl pozorován výskyt EMH tkáně a příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně. Před každým podáním je nutno sledovat krevní tlak, protože u pacientů s MDS i beta-talasemií léčených luspatercceptem bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku. U pacientů s beta-talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspatercceptem se vyskytly traumatické zlomeniny. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Studie interakcí nebyly provedeny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test. U těhotných žen nesmí být léčba zahájena. Není známo, zda se luspatercept nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** MDS – nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, průjem, astenie, nauzea, závrať, bolest zad a hlavy. Nejčastější účinky ≥ 3. stupně zahrnovaly synkopu/presynkopu, únavu, hypertenzi a astenii. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, bolest zad a synkopa. Beta-talasemie se závislostí na transfuzích - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, kostí a kloubů. Nejčastějším nežádoucím účinkem ≥ 3. stupně byla hyperurikemie. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly tromboembolické příhody. Beta-talasemie bez závislosti na transfuzích - nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest kostí, hlavy, kloubů a zad, prehypertenze a hypertenze. Nejčastějším nežádoucím účinkem ≥ 3. stupně a nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla traumatická zlomenina. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchovávání:** V chladničce při teplotě 2–8 °C. Chraňte před mrazem a světlem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/20/1452/001-002. **Poslední revize textu:** 08/2023.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích anemie závislá na transfuzích v důsledku MDS nebo související s beta-talasemií. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) http://ema.europa.eu nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

Kontakty pro nahlášení závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou: medinfo.czech@bms.com.

2007-CZ-2300018

Bristol Myers Squibb™

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. | Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 221 016 111 | www.bms.com/cz



Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku IMBRUVICA®, 15/9/2023.
2. Kater AP, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. NEJM Evidence. 2022; doi:10.1056/EVIDoa2200006.
3. Wierda G, et al. Fixed-duration ibrutinib + venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: 3-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. Oral abstract presented at ASCO 2022. #7519.
4. Eichhorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23–33.
5. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology-a primer. Am. J. Canc Res. 2021;11(4):1121.
6. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. Cancer J. 2009;15(5):401–405.
7. Le H, et al. Oncologist and patient preferences for novel agents in first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: commonalities and disconnects. Patient Prefer Adherence. 2021; 15:99–110.

Přípravek IMBRUVICA byl vyvinut společně se společností. Pharmacyclics. Janssen-Cilag International NV je držitelem rozhodnutí o registraci a Janssen-Cilag s.r.o. je zodpovědným editorem tohoto materiálu.

Datum schválení: 5. 12. 2023 CP-425647

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMBRUVICA®

NÁZEV: IMBRUVICA 140 mg tvrdé tobolky, IMBRUVICA 140 mg potahované tablety, IMBRUVICA 280 mg potahované tablety, IMBRUVICA 420 mg potahované tablety, IMBRUVICA 560 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** ibrutinibum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (mantle cell lymphoma, MCL); v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukemií (CLL); v monoterapii nebo v kominaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii; v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemoimunoterapie. Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pro léčbu MCL je 560 mg denně. Doporučená dávka k léčbě CLL a WM, buď v monoterapii nebo v kombinaci, je 420 mg jednou denně. Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo dokud nepřestane být pacientem tolerována. V kombinaci s venetoklaxem při léčbě CLL se má přípravek IMBRUVICA podávat 3 cykly v monoteapii po kterých následuje 12 cyklů v kombinaci s venetoklaxem. V kombinaci s anti-CD20 terapií se doporučuje podat přípravek IMBRUVICA před anti-CD20 terapií, pokud se podávají ve stejný den. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ÚPRAVY DÁVKOVÁNÍ:** Dávku je nutné omezit na 280 mg 1x denně v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron). Dávku přípravku je nutné omezit na 140 mg 1x denně nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Léčba přípravkem IMBRUVICA má být přerušena při každém novém výskytu nebo zhoršení srdečního selhání na stupeň 2, srdeční arytmie na stupeň 3, nehematologické toxicity na stupeň ≥ 3, neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupeň 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit na stupeň 4. Jakmile příznaky toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), obnovte léčbu přípravkem IMBRUVICA v doporučené dávce. V případě nehematologických toxicit stupně 3 nebo 4, neutropenie s infekcí nebo horečkou stupně 3 nebo 4 nebo hematologických toxicit stupně 4 při prvním výskytu toxicity obnovte léčbu po odeznění toxicity dávkou 560 mg denně (u MCL) nebo 420 mg denně (u CLL/WM). Při druhém výskytu obnovte léčbu po odeznění toxicity dávkou 420 mg (u MCL), resp. 280 mg denně (u CLL/WM). Při třetím výskytu obnovte léčbu po odeznění toxicity dávkou 280 mg (u MCL), resp. 140 mg denně (u CLL/WM). Při čtvrtém výskytu takové toxicity přípravek IMBRUVICA vysaďte. V případě srdečního selhání stupně 2 při prvním výskytu toxicity obnovte léčbu po odeznění toxicity dávkou 420 mg denně (u MCL) nebo 280 mg denně (u CLL/WM). Při druhém výskytu obnovte léčbu po odeznění toxicity dávkou 280 mg (u MCL), resp. 140 mg denně (u CLL/WM). Při třetím výskytu takové toxicity přípravek IMBRUVICA vysaďte. V případě srdeční arytmie stupně 3 při prvním výskytu toxicity obnovte léčbu po odeznění toxicity dávkou 420 mg denně (u MCL) nebo 280 mg denně (u CLL/WM). Při druhém výskytu takové toxicity přípravek IMBRUVICA vysaďte. V případě srdečního selhání stupně 3 nebo 4 nebo srdeční arytmie stupně 4 přípravek IBRUVICA vysaďte již v případě prvního výskytu takové toxicity. Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (inhibice CYP3A4). Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** *Porucha funkce ledvin:* Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) lze podávat přípravek pouze tehdy, pokud přínos léčby převýší její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. *Porucha funkce jater:* U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 280 mg denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 140 mg denně. Podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se nedoporučuje. *Pediatrická populace*: Přípravek IMBRUVICA se u dětí a dospívajících nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje u pacientů s non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk jsou podrobněji popsány blíže v úplné informaci o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:*** *Příhody související s krvácením:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombocytopenií i bez trombocytopenie. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, epistaxe a petechie; a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie. Warfarin a další antagonisté vitaminu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA. Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulancii nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci tromobocytů (antiagregancia), zvyšuje riziko závážného krvácení. Sledujte známky a příznaky krvácení. Je třeba vyhnout se některým doplňkům stravy, jako jsou rybí olej a přípravky obsahující vitamin E. Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení. *Leukostáza:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů (> 400 000/µl) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušení léčby přípravkem. Pacienty je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpůrnou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukce, pokud je indikována. *Ruptura sleziny:* Po vysazení léčby přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ruptury sleziny. Při přerušení nebo ukončení léčby přípravkem IMBRUVICA je nutno pečlivě sledovat stav onemocnění a velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Pacienti, u kterých se vyvinou bolesti v levé horní části břicha nebo v ramenu, musí být vyšetřeni, přičemž je nutno uvažovat o diagnóze ruptury sleziny. *Infekce:* U pacientů má být sledován výskyt horečky, abnormálních výsledků jaterních testů, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protiinfekční terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče. Lékaři by měli uvažovat o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. *Jaterní příhody:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly případy hepatotoxicity, reaktivace hepatitidy B a případy hepatitidy E, která může být chronická. U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytlo selhání jater, včetně fatálních příhod. Před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA se mají vyhodnotit funkce jater a stav virové hepatitidy. U pacientů mají být během léčby pravidelně sledovány změny parametrů jaterních funkcí. Pokud je klinicky indikováno, má být podle místních lékařských doporučení provedeno stanovení virové zátěže a sérologické testování, týkající se infekční hepatitidy. *Cytopenie:* U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě (neutropenie, trombocytopenie a anemie). 1x měsíčně kontrolujte krevní obraz. *Intersticiální plicní onemocnění (ILD):* U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících o ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. *Srdeční arytmie a srdeční selhání:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly fatální a závažné srdeční arytmie a srdeční selhání. Pacienti v pokročilém věku, s výkonnostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 nebo srdečními komorbiditami mohou být více ohroženi příhodami zahrnujícími náhlé fatální srdeční příhody. Byly hlášeny případy fibrilace síní, flutteru síní, ventrikulární tachyarytmie a srdečního selhání, a to zejména u pacientů s akutními infekcemi nebo srdečními rizikovými faktory zahrnujícími hypertenzi, diabetes mellitus a srdeční arytmii v anamnéze. Před nasazením přípravku IMBRUVICA je nutno provést příslušné klinické vyhodnocení kardiologické anamnézy a srdečních funkcí. Pacienty je nutno během léčby pečlivě sledovat s ohledem na známky klinického zhoršení srdečních funkcí a adekvátně je léčit. U pacientů s kardiovaskulárními problémy zvažte dle indikací další vyšetření (např. EKG, echokardiogram). U pacientů s relevantními rizikovými faktory srdečních příhod před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA pečlivě vyhodnoťte poměr přínosů a rizik; lze zvážit alternativní léčbu. U pacientů, u nichž se vyvinou známky a/nebo příznaky ventrikulární tachyarytmie, musí být podávání přípravku IMBRUVICA dočasně přerušeno a musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů před možným novým zahájením terapie. U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby k přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivé zhodnocení rizika tromboembolického onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu, je nutné zvážit přísné kontrolovanou léčbu antikoagulancii. *Cévní mozkové příhody:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak a ischemických cévních mozkových příhod včetně fatálních případů, a to souběžně s fibrilací síní a/nebo hypertenzí nebo bez nich. To poukazuje na nutnost pravidelného monitorování pacientů. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). *Syndrom nádorového rozpadu:* Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS) se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření. *Nemelanomový karcinom kůže:* U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže. *Hypertenze:* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte. *Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH):* U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy HLH (včetně fatálních), tj. patologické imunitní aktivace, vyznačující se klinickými známkami extrémního systémového zánětu, horečkou, hepatosplenomegalií, hypertriglyceridemií, vysokými hladinami feritinu v séru a cytopeniemi. Pacienty je nutné o příznacích HLH informovat a v případě časných projevů patologické imunitní aktivace je třeba je ihned vyšetřit a zvážit diagnózu HLH. **LÉKOVÉ INTERAKCE:** je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převáží možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A4, je nutné u pacientů pečlivě sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky nedostatečné účinnosti. Pro zamezení potenciálním interakcím v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp s úzkým terapeutickým rozmezím, jako například digoxin, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Použití přípravků s obsahem třezalky tečkované (Hypericum perforatum). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky (≥ 20 %) byly průjem, neutropenie, muskuloskeletální bolest, krvácení (např. tvorba modřin), vyrážka, nauzea, trombocytopenie, artralgie a infekce horních cest dýchacích. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 (≥ 5 %) byly neutropenie, lymfocytóza, trombocytopenie, hypertenze a pneumonie. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienty, kteří užijí větší množství přípravku, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpůrnou léčbu. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Existují následující balení: Krabička s jednou lahvičkou obsahující buď 90 nebo 120 tvrdých tobolek. Krabička s 2 pouzdry (28 potahovaných tablet). Krabička s 3 pouzdry (30 potahovaných tablet). **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-3240 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/14/945/001, EU/1/14/945/002, EU/1/14/945/007, EU/1/14/945/008, EU/1/14/945/009, EU/1/14/945/010, EU/1/14/945/011, EU/1/14/945/005, EU/1/14/945/012, EU/1/14/945/006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:*** 15/09/2023. **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5 - Jinonice
Česká republika

Tel.: +420 227 012 227
Fax: +420 227 012 333
www.janssen.com/czech

pharmacyclics® An AbbVie Company

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

JAKAVI®
ruxolitinib

pro Vaše pacienty s MF, PV a GvHD[1]



…když chcete Vaše pacienty vrátit do života. Nečekejte.[1-6]

Zkrácená informace | JAKAVI 5 mg tablety | JAKAVI 15 mg tablety | JAKAVI 20 mg tablety
Složení: *Léčivá látka:* ruxolitinibum 5 mg, 15 mg nebo 20 mg. ***Indikace:** Léčba dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k primární myelofibróze (chronické idiopatické myelofibróze), postpolycytemické myelofibróze nebo myelofibróze po esenciální trombocytemii. Léčba dospělých pacientů s pravou polycytémií, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k hydroxyurei. Léčba pacientů ve věku 12 let a starších s akutní reakcí štěpu proti hostiteli nebo chronickou reakcí štěpu proti hostiteli, kteří nemají adekvátní odpověď na léčbu kortikosteroidy nebo jinou systémovou léčbu. ***Dávkování:** Doporučená počáteční dávka u myelofibrózy je 5 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů 50×10^9/l až $<75\times10^9$/l, 10 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů 75×10^9/l až $<100\times10^9$/l, 15 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů 100×10^9/l až 200×10^9/l a 20 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s počtem trombocytů $>200\times10^9$/l. Doporučená počáteční dávka přípravku Jakavi u pravé polycytémie je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. Doporučená počáteční dávka u akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně. U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná specifická úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být doporučená počáteční dávka redukovaná o přibližně 50 %. U pacientů s poruchou funkce jater má být doporučená počáteční dávka podávaná dvakrát denně, snížena o přibližně 50 %. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba může způsobit hematologické nežádoucí účinky léku, včetně trombocytopenie, anemie a neutropenie. Před zahájením léčby musí být vyšetřen kompletní krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů. Léčba má být přerušena u pacientů, u kterých dojde k poklesu počtu trombocytů na méně než 50×10^9/l nebo absolutního počtu neutrofilů na méně než $0,5\times10^9$/l. U všech pacientů má být zhodnoceno riziko vzniku závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické, virové a jiné oportunní infekce, léčba nemá být zahajována, dokud není závažná probíhající infekce zvládnuta. V případě výskytu časných příznaků infekce herpes zoster se doporučuje co možná nejvčasnější vyhledání možnosti léčby v případě infekce. Před zahájením léčby by mělo být u pacientů provedeno vyšetření na aktivní a neaktivní („latentní") tuberkulózu podle místních doporučení. Pokud je podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii, musí být ukončeno další podávání, dokud není PML vyloučena. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli Jakavi užívat. Je doporučeno pravidelné sledování hladiny lipidů v séru a případná léčba dyslipidémie. **Interakce:** Při společném užití se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) má být jednotlivá dávka přípravku Jakavi, podávaná dvakrát denně, snížena přibližně o 50 %. Při společném užití s duálními inhibitory CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol) má být zváženo 50 % snížení dávky. Při společném užití s induktory CYP3A4 (např. avasimib, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mají být pacienti pečlivě sledováni a dávka titrována s ohledem na bezpečnost a účinnost. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pokud pacient po užití přípravku Jakavi pozoruje závratě, má se vyhnout řízení a obsluze strojů. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce močových cest, herpes zoster, pneumonie, anemie, trombocytopenie, neutropenie, krvácení (všechny případy krvácení zahrnující intrakraniální a gastrointestinální krvácení, podlitiny a jiné typy krvácení), nárůst tělesné hmotnosti, hypercholesterolémie, hypertriacylglycerolemie, zvýšená hladina lipázy, zácpa, závrať, bolest hlavy, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, hypertenze, CMV infekce, sepse, pancytopenie, zvýšená hladina amylázy, nauzea, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy, zvýšení kreatininu v krvi. Časté: flatulence, BK virová infekce, nárůst tělesné hmotnosti. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 56 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Jakavi 5 mg – EU/1/12/773/005, Jakavi 15 mg – EU/1/12/773/008, Jakavi 20 mg – EU/1/12/773/011. **Datum registrace:** 23.08.2012. ***Datum poslední revize textu SPC:** 29.4.2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.
Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku JAKAVI®, datum poslední revize 29.4.2022, www.sukl.cz. **2.** Mesa RA, Gotlib J, et al. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1285-92. **3.** Verstovsek S, Gotlib J, et al. J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(1):156. **4.** Kiladjian JJ, Zachee P, et al. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e226-e237. **5.** Zeiser R, von Bubnoff N, et al. N Engl J Med. 2020 May 7;382(19):1800-1810. **6.** Zeiser R, Polverelli N, et al. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238. **7.** https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194123&tab=prices.

NOVARTIS | Reimagining Medicine | **Novartis s.r.o.**, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.+420 225 775 111, info.cz@novartis.com, **www.novartis.cz**

CZ2302025308/02/2023